

PREPRESS - INFORMATION

Format 105 x 50 mm
Register Nr. 98.4.3650
NP 9704
22.11.2010 16:00:03
Grundschrift 5.75 Punkt

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof
Date:
Visa:

New Proof
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

Control File
Date:
Visa:

CUSTOMER

Corrections
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

10126260 UN
FILM 1 VON 4
Pantone Black
22.11.10

10126260 UN
FILM 2 VON 4
PMS 300
22.11.10

10126260 UN
FILM 3 VON 4
PMS 491
22.11.10

10126260 UN
FILM 4 VON 4
PMS 234
22.11.10

Vesanoid®
Tretinoin
10 mg

1 caps. = 10 mg tretinoin. (all-trans retinoic acid)
Medicine: keep out of the reach and sight of children
Do not store above 30 °C, keep in the original container in order to protect from light

Nhà sản xuất:
Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach, Đức.
Nhà đóng gói:
F. Hoffmann-La Roche Ltd.,
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ

Made for
F. Hoffmann-La Roche Ltd EXP
Basel, Switzerland by (Batch No.)
Catalent Germany Eberbach GmbH,
Eberbach, Germany

100 caps. cáps./
Kaps.

10126260 UN 1111

Vesanoid®

Tretinoin

Thuốc kích thích sự biệt hóa tế bào

1. Thành phần

Hoạt chất: acid retinoic với các dạng đồng phân quang học đều ở trạng thái trans (Tretinoin).

Dạng bào chế: viên nang mềm 10mg.

Tá dược: Thành phần trong viên nang mềm: sáp ong màu vàng, dầu đậu tương được hydrogen hóa, dầu đậu tương được hydrogen hóa bán phần, dầu đậu tương.

Vỏ viên nang mềm: gelatin, glycerol, karion (sorbitol, mannitol, tinh bột), titanium dioxit, oxid sắt vàng, oxid sắt đỏ.

2. Tính chất và tác dụng

Acid retinoic với các dạng đồng phân quang học đều ở trạng thái trans là chất chuyển hóa tự nhiên của retinol và thuộc nhóm retinoic, bao gồm các chất đồng đẳng tự nhiên và tổng hợp. Các nghiên cứu in vitro với acid retinoic ở trạng thái trans đã chứng minh là có tác dụng biệt hóa và ức chế sự tăng sinh tế bào đối với dòng tế bào tạo máu đã được chuyển dạng, bao gồm các dòng tế bào trong bệnh bạch cầu tủy ở người. Cơ chế tác dụng của thuốc trong bệnh bạch cầu cấp thể tiền tủy bào (APL) chưa được biết rõ, có thể do thay đổi sự gắn kết của acid retinoic ở trạng thái trans với receptor của acid retinoic nhân (RAR) do đó α -receptor của acid retinoic bị thay đổi nhờ kết hợp với một protein gọi là PML.

3. Dược động học

Acid retinoic với các dạng đồng phân đều ở trạng thái trans (ATRA) là chất chuyển hóa nội sinh của vitamin A và bình thường vẫn có mặt trong huyết tương. Acid retinoic ở trạng thái trans được hấp thu theo đường uống và nồng độ huyết tương tối đa ở những người tình nguyện khoẻ mạnh đạt được sau 3 giờ. Có sự khác nhau lớn về sự hấp thu ATRA theo từng bệnh nhân. Trong huyết tương, ATRA gắn kết nhiều với protein huyết tương. Sau khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương, nồng độ huyết tương giảm với thời gian bán thải là 0,7 giờ. Nồng độ huyết tương trở lại mức nội sinh khi dùng liều đơn 40mg sau 7 đến 12 giờ. Không thấy tích lũy thuốc sau khi dùng đa liều và ATRA không bị giữ lại ở các tổ chức của cơ thể.

Thải trừ qua thận là con đường thải trừ chủ yếu của thuốc (60%) sau khi bị oxy hóa và kết hợp với glucuronic. ATRA bị đồng phân hóa thành acid retinoic 13-cis và bị oxy hóa thành các chất chuyển hóa 4-oxo. Những chất chuyển hóa này có thời gian bán hủy dài hơn ATRA và có thể gây tích lũy thuốc.

Khi dùng liên tiếp, nồng độ trong huyết tương có thể bị giảm rõ rệt, có thể do enzym cytochrom P-450 bị kích thích dẫn tới làm tăng độ thanh thải và làm giảm sinh khả dụng sau khi dùng theo đường uống.

Hiện tại chưa có tài liệu về sự tương tác giữa ATRA và daunorubicin.

Dược động học trong những trường hợp đặc biệt

Sự điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận và gan chưa được nghiên cứu. Để thận trọng, nên giảm liều xuống 25mg/m²/ngày (xem phần Liều lượng và cách dùng).

4. Chỉ định và sử dụng

Vesanoid được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu cấp thể tiền tủy bào (APL; độ AML-M3 theo phân loại FAB). Những bệnh nhân chưa được điều trị trước đây cũng như những bệnh nhân bị tái phát sau khi dùng các phác đồ hóa trị liệu chuẩn (anthracyclin và cytosin arabinosid hoặc các liệu pháp tương đương) hoặc những bệnh nhân không đáp ứng với bất kỳ hóa trị liệu nào có thể được điều trị với ATRA. Sự phối hợp giữa hóa trị liệu với ATRA làm tăng thời gian sống và làm giảm nguy cơ tái phát khi so sánh với hóa trị liệu đơn thuần. Điều trị duy trì bằng ATRA vẫn còn đang được nghiên cứu, tuy nhiên hiện tượng không đáp ứng với ATRA đã được báo cáo trong số những bệnh nhân được điều trị duy trì bằng ATRA đơn thuần.

5. Liều lượng và cách dùng

Tổng liều hàng ngày là 45mg/m² diện tích bề mặt cơ thể được chia làm hai liều bằng nhau được khuyến cáo cho bệnh nhân bị APL, sử dụng theo đường uống. Mỗi liều này tương đương với 8 viên nang dành cho người lớn. Theo khuyến cáo, có thể dùng liều 45mg/m² diện tích bề mặt cơ thể cho bệnh nhi trừ khi xuất hiện các dấu hiệu nặng về độc tính. Cần đặc biệt cân nhắc giảm liều cho trẻ bị nhức đầu không kiểm soát được.

Ph

Việc điều trị nên tiếp tục trong 30-90 ngày cho đến khi đạt được hiệu quả hoàn toàn.

Do thiếu những thông tin chi tiết trong trường hợp suy gan và/ hoặc suy thận, nên giảm liều xuống 25mg/m² diện tích bề mặt cơ thể để đảm bảo an toàn.

Sau khi kết thúc đợt điều trị tấn công, cần phải bắt đầu củng cố ngay bằng hóa trị liệu bao gồm anthracyclin và cytosin arabinosid; ví dụ 3 đợt điều trị cách nhau 5 đến 6 tuần.

Nếu như thu được hiệu quả điều trị chỉ với ATRA đơn thuần, không cần phải điều chỉnh liều của ATRA nếu ATRA được dùng phối hợp với hóa trị liệu.

Chưa xác định được ảnh hưởng của thức ăn lên độ khả dụng sinh học của ATRA. Vì sinh khả dụng của các retinoid được biết là tăng lên khi có mặt của thức ăn, cho nên ATRA được khuyến cáo dùng trong bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn.

6. Chống chỉ định

Vesanoid bị chống chỉ định ở những bệnh nhân bị quá mẫn với ATRA hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

ATRA là chất gây quái thai. Do vậy, thuốc bị chống chỉ định dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần Phụ nữ có thai và cho con bú).

Chống chỉ định sử dụng phối hợp ATRA với vitamin A (xem phần Tương tác thuốc).

7. Thận trọng

Trong các thử nghiệm lâm sàng, hay gặp tình trạng tăng bạch cầu (75%), đôi khi kèm theo “hội chứng acid retinoic” (RAS). RAS được báo cáo ở nhiều bệnh nhân APL (tới 25% trong một số thử nghiệm lâm sàng) sử dụng ATRA.

Hội chứng này được đặc trưng bởi các triệu chứng sốt, khó thở, suy hô hấp cấp, thâm nhiễm phổi, giảm huyết áp, tràn dịch màng phổi và màng tim, phù, tăng cân, suy gan, thận và suy nhiều tạng. Hội chứng RAS thường đi kèm với tình trạng tăng bạch cầu và có thể gây chết người.

Đối với những bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu khi sử dụng ATRA đơn thuần, hội chứng RAS có thể ngăn ngừa bằng cách phối hợp anthracycline giữ nguyên liều cùng với ATRA với liều dựa vào số lượng bạch cầu. Phương pháp điều trị hiện nay được khuyến cáo như sau:

Điều trị ngay lập tức cho những bệnh nhân có số lượng bạch cầu $> 5 \times 10^9/l$ vào lúc chẩn đoán hoặc bất kỳ lúc nào có sự phối hợp ATRA với hóa trị liệu.

Phối hợp hóa trị liệu giữ nguyên liều với ATRA cho những bệnh nhân có số lượng bạch cầu $< 5 \times 10^9/l$ vào ngày 0 của đợt điều trị với ATRA và nếu số lượng bạch cầu tăng lên:

$> 6 \times 10^9/l$ vào bất cứ lúc nào kể từ ngày điều trị thứ 1 đến ngày thứ 6

và/ hoặc $\geq 10 \times 10^9/l$ vào bất kỳ lúc nào từ ngày điều trị thứ 7 đến ngày thứ 10

và/ hoặc $\geq 15 \times 10^9/l$ vào bất kỳ lúc nào từ ngày điều trị thứ 11 đến ngày 28

Điều trị bằng dexamethasone (10mg mỗi 12 giờ trong thời gian tối đa là 3 ngày hoặc cho đến khi cải thiện được các triệu chứng) nếu bệnh nhân có những dấu hiệu sớm của hội chứng này.

Trong trường hợp hội chứng RAS ở mức độ trung bình hoặc nặng, nên cân nhắc ngừng tạm thời việc điều trị bằng ATRA.

Có nguy cơ tắc mạch (cả tĩnh mạch và động mạch) có thể liên quan đến bất kỳ cơ quan nào, trong tháng điều trị đầu tiên. Vì vậy, nên cân nhắc điều trị phối hợp Vesanoïd và các thuốc chống phân giải fibrinogen, như là acid tranexamic, acid aminocaproic hoặc aprotinin (xem phần Tương tác thuốc).

ATRA có thể gây tăng áp lực trong sọ/ bệnh não giả u. Việc dùng đồng thời với các thuốc được biết là gây tăng áp lực trong sọ/ bệnh não giả u như là tetracyclin có thể làm tăng nguy cơ tình trạng này (xem phần Tương tác thuốc).

Chỉ nên dùng ATRA cho những bệnh nhân APL dưới sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh máu/ ung thư.

Các biện pháp điều trị hỗ trợ khác thích hợp cho bệnh nhân bị APL, như phòng ngừa chảy máu và điều trị nhiễm trùng, cần được duy trì trong thời gian điều trị bằng tretinoïn. Cần theo dõi thường xuyên các thông số về huyết học, tình trạng đông máu, chức năng gan, và triglycerid và cholesterol.

Khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng ở những bệnh nhân được điều trị với ATRA, đặc biệt khi những bệnh nhân này bị chóng mặt hoặc đau đầu.

Dùng progesteron liều cực thấp (viên tránh thai) có thể là biện pháp tránh thai không thích hợp trong khi điều trị với ATRA.

8. Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng ở những bệnh nhân được điều trị với ATRA, đặc biệt khi những bệnh nhân này bị chóng mặt hoặc đau đầu.

9. Phụ nữ có thai, cho con bú

Nên cân nhắc các biện pháp liệt kê dưới đây vì có liên quan đến mức độ nặng của bệnh và sự cấp thiết của việc điều trị.

Phụ nữ có thai: ATRA là thuốc gây quái thai. Nó được chống chỉ định cho phụ nữ có thai và những phụ nữ có thể có thai trong khi đang điều trị hoặc trong vòng 1 tháng đầu sau khi ngừng thuốc, trừ khi do mức độ nặng của bệnh và sự cấp thiết của điều trị đòi hỏi phải sử dụng ATRA mà bỏ qua nguy cơ gây bất thường cho thai. Nguy cơ gây dị tật ở trẻ sơ sinh vô cùng cao nếu những bà mẹ trong thời gian mang thai được điều trị bằng ATRA, cho dù liều dùng thế nào và thời gian điều trị bao lâu. Chỉ được điều trị bằng ATRA cho những bệnh nhân nữ trong lứa tuổi sinh đẻ nếu thỏa mãn được các điều kiện sau:

- Bệnh nhân được thông báo về những tác hại nếu có thai trong thời gian điều trị hoặc trong vòng 1 tháng đầu sau khi ngừng ATRA.
- Bệnh nhân phải chấp nhận các biện pháp tránh thai bắt buộc. Điều tối cần thiết là những phụ nữ có khả năng mang thai được điều trị bằng ATRA phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và trong vòng một tháng sau khi ngừng thuốc.
- Phải làm các test thử thai hàng tháng trong thời gian điều trị.

Cho dù thực hiện những biện pháp thận trọng này, nếu xảy ra có thai trong thời gian điều trị bằng ATRA hoặc trong vòng 1 tháng sau khi ngừng thuốc, thì nguy cơ dị dạng nặng cho thai là rất cao, đặc biệt khi ATRA được dùng trong 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén.

Phụ nữ cho con bú: Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị bằng ATRA.

10. Tác dụng không mong muốn

Cần thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng phụ nào có liên quan đến việc dùng thuốc.

Những tác dụng không mong muốn hay gặp nhất ở bệnh nhân được điều trị bằng ATRA với liều khuyến cáo gồm các dấu hiệu của hội chứng quá liều vitamin A, vì ATRA cũng có các tính chất như các retinoid khác
Biểu hiện trên da: khô da, ban đỏ và phát ban, ngứa, ra nhiều mồ hôi, rụng tóc, loét sinh dục và hội chứng Sweet được báo cáo một cách không thường xuyên. Nốt hồng ban cũng hiếm khi được báo cáo.

Niêm mạc: viêm môi, khô miệng, mũi, kết mạc và niêm mạc các vùng khác, có hoặc không có hội chứng viêm.

Hệ thần kinh trung ương: đau đầu, tăng áp lực trong sọ/ bệnh não giả u (chủ yếu ở trẻ em), sốt, run rẩy, chóng mặt, lẫn lộn, lo lắng, trầm cảm, dị cảm, mất ngủ, mệt mỏi.

Hệ thần kinh - giác quan: rối loạn nghe và nhìn.

Hệ cơ-xương-khớp: đau xương, đau ngực. Viêm cơ cũng hiếm khi được báo cáo.

Đường tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, ỉa chảy, mất cảm giác ngon miệng, viêm tụy.

Rối loạn các chức năng chuyển hóa, gan và thận: tăng triglycerid huyết thanh, cholesterol, transaminase (ALAT, ASAT), creatinin. Thỉnh thoảng các trường hợp tăng calci máu cũng được báo cáo.

Hệ hô hấp: khó thở, suy hô hấp, tràn dịch màng phổi, hội chứng giống hen.

Hệ tim mạch: loạn nhịp tim, đỏ bừng mặt, phù. Một vài trường hợp tắc mạch (tĩnh mạch và động mạch) ở nhiều vị trí (ví dụ tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, nhồi máu thận) đã được báo cáo một cách không thường xuyên (xem phần Thận trọng).

Hệ máu: Tắc mạch cũng hiếm khi được báo cáo. Hiếm gặp các trường hợp tăng bạch cầu ưa bazơ có kèm hoặc không kèm theo chứng tăng histamine máu triệu chứng, phần lớn ở những bệnh nhân có biến thể hiếm của bệnh APL đi kèm với sự biệt hóa bạch cầu ưa bazơ.

Các cơ quan khác: Viêm mạch, phần lớn có liên quan đến da cũng hiếm khi được báo cáo.

Quyết định dùng hay tiếp tục điều trị phải dựa vào sự đánh giá lợi ích của việc điều trị so với mức độ nặng của các tác dụng phụ.

Hội chứng acid retinoic ở bệnh nhân bị APL: Các dấu hiệu, hội chứng và những biểu hiện của hội chứng nguy hiểm này, cũng như các biện pháp phòng ngừa và điều trị đã được mô tả ở trên (xem phần Thận trọng).

Tính gây quái thai: xem phần Phụ nữ có thai và cho con bú.

Hiện nay chưa có nhiều tài liệu về việc sử dụng tretinoin cho trẻ em. Đã có một số báo cáo cho biết độc tính của tretinoin tăng lên khi dùng cho trẻ em, đặc biệt là tăng tỷ lệ bị bệnh não giả u.

11. Tương tác thuốc

DT

Vì ATRA được chuyển hóa nhờ hệ thống P450 của gan, cho nên có nhiều khả năng các thông số dược động học sẽ bị thay đổi ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc có tác dụng kích thích hoặc ức chế hệ thống enzym này. Các thuốc nhìn chung có tác dụng kích thích các enzyme P450 bao gồm rifampicin, glucocorticoid, phenobarbital và pentobarbital. Các thuốc nhìn chung có tác dụng ức chế enzym P450 bao gồm ketoconazol, cimetidin, erythromycin, verapamil, diltiazem và cyclosporin. Chưa có tài liệu nào gợi ý rằng việc sử dụng đồng thời với các thuốc này lại làm tăng hay giảm hiệu quả hoặc độc tính của ATRA. Cũng không có tài liệu nói về khả năng tương tác về mặt dược động học giữa ATRA và daunorubicin và AraC.

Các thuốc chống phân giải fibrinogen như acid tranexamic, acid aminocaproic và aprotinin: Hiếm gặp các trường hợp có biến chứng tắc mạch có thể dẫn đến tử vong ở những bệnh nhân điều trị đồng thời các thuốc ATRA với các thuốc chống phân giải fibrinogen. Do vậy, nên thận trọng khi dùng đồng thời ATRA với các thuốc này (xem phần Thận trọng).

Các thuốc được biết làm tăng áp lực nội sọ/ bệnh não giả u như tetracycline: ATRA có thể gây tăng áp lực nội sọ/ bệnh não giả u. Dùng cùng ATRA với các thuốc được biết làm tăng áp lực nội sọ/ bệnh não giả u cũng có thể làm tăng nguy cơ bệnh này (xem phần Thận trọng).

Các phối hợp thuốc bị chống chỉ định (xem phần Chống chỉ định)

Vitamin A: Cũng như các retinoid khác, không được dùng phối hợp ATRA với vitamin A vì các triệu chứng quá liều vitamin A có thể bị nặng thêm.

12. Quá liều

Trong trường hợp quá liều với ATRA, có thể xuất hiện các dấu hiệu có thể hồi phục của tình trạng rối loạn thừa vitamin A (nhức đầu, buồn nôn, nôn, các triệu chứng da và niêm mạc). Liều khuyến cáo cho những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp thể tiền tủy bào là 1/4 liều tối đa được dung nạp ở những bệnh nhân có khối u đặc và thấp hơn liều tối đa được dung nạp ở trẻ em.

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều, tuy nhiên, điều quan trọng là bệnh nhân phải được điều trị trong đơn vị chăm sóc đặc biệt về huyết học.

13. Các lưu ý đặc biệt

a. Hạn dùng

Hạn dùng của thuốc là 3 năm kể từ ngày sản xuất.

b. Điều kiện bảo quản

Lọ: Giữ nắp lọ được vặn chặt; tránh ánh sáng; không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.
Không được sử dụng thuốc sau khi hết hạn (EXP) được ghi bên ngoài hộp thuốc.

14. Dạng đóng gói

Viên nang mềm 10mg đóng trong lọ thủy tinh có màu hổ phách. Lọ có 100 viên.

Thuốc: Để xa tầm tay của trẻ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Lưu hành tháng 03/2007

Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Thụy sỹ.
bởi: **Catalent Germany Eberbach GmbH**
Gammelsbacher Strasse 2, 69412 Eberbach, Đức.
Điện thoại: 49 6271 8402 Fax: 49 6271 8437 00
Đóng gói bởi F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ
Điện thoại: 41 61 688 9505 Fax: 41 61 688 1271



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng