

BC 1

25876

12K/99

Global/Market/Region	BSC:AM		
Product Information Panel for (BSC) Product	2		
Team Number:	100000007899		
Manufacturing Site:	GLX-ITA-Parma-1794		
Market or Trade Owner:	*Multi-Market Central-GEOP		
Market Trade Name:	Hycamtin Oral		
No. of Colours:	5		
Colour Format:	Process & Spot		
List Colours:			
BLK	CYAN	MAG	YLF
Technical Reference Model:	006017CAN		
Point of Sale Code No.:			
Attention:			



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:...../...../.....
27 -03- 2018

Manufactured by Sản xuất bởi:
 GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana, 90, 43056 San Polo di Torrile, Parma, Ý
 ĐƠN VỊ Công ty Cổ phần dược liệu Trung ương 2
 24 Nguyễn Thị Nghĩa, phường Bến Thành, quận 1, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.
 Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng gọi 1800555558.

Oral use.
 To be taken as directed by the physician.
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
 Store at temperatures 2°C-8°C.
 Keep the blister card in the outer carton in order to protect from light.
 Do not freeze.
 Indications, contra-indications, administration and other information:
 please see enclosed leaflet.
CAREFULLY READ ENCLOSED LEAFLET BEFORE USE
Warning: Hycamtin is cytotoxic. Use caution in handling.
 Hycamtin capsules should not be broken or crushed.

Thuốc uống.
 Dùng theo chỉ dẫn của bác sĩ.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
 Bảo quản ở nhiệt độ 2°C-8°C.
 Giữ vỉ thuốc trong hộp carton để tránh ánh sáng.
 Không để đông đá.
 Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác:
 xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
 Cảnh báo: Hycamtin là thuốc gây độc tế bào. Thận trọng khi thao tác.
 Không được làm vỡ hoặc nghiền viên nang cứng Hycamtin.

Hycamtin® 1 mg
 topotecan 1 mg (as hydrochloride)
 Box of 1 blister x 10 hard capsules

LOT/SN: 10 SX
 MAN/F/NSK
 EXP/HD:

Rx **Thuốc bán theo đơn**

Hycamtin® 1 mg

topotecan 1 mg (dạng hydrochloride)

Mỗi viên nang cứng chứa topotecan hydrochloride tương đương 1 mg topotecan dạng base tự do

SDK: VN-

Hộp 1 vỉ x 10 viên nang cứng

NOVARTIS

Hộp 1 vỉ x 10 viên nang cứng
Hycamtin® 1 mg
 topotecan 1 mg (as hydrochloride)



NOVARTIS

HYCAMTIN[®]

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc bán theo đơn.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất

Viên nang cứng Hycamtin 0,25 mg: Mỗi viên nang cứng chứa topotecan hydroclorid tương đương với 0,25 mg topotecan tự do.

Viên nang cứng Hycamtin 1 mg: Mỗi viên nang cứng chứa topotecan hydroclorid tương đương với 1 mg topotecan tự do.

Tá dược

Dầu thực vật hydrogen hóa, glyceryl monostearate, gelatin, titan dioxide, mực in màu đen có chứa oxide sắt đen (E172), nhựa cánh kiến, propylen glycol, cồn isopropyl, butanol, dung dịch ammoniac đậm đặc và kali hydroxide. Viên nang cứng 1 mg còn chứa oxide sắt đỏ.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng.

Viên nang cứng Hycamtin 0,25 mg: màu trắng đục đến trắng hơi vàng, được in chữ **HYCAMTIN 0.25 mg**.

Viên nang cứng Hycamtin 1 mg: màu hồng đục, được in chữ **HYCAMTIN 1 mg**.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ tái phát.

Xem *Các nghiên cứu lâm sàng* để có dữ liệu về hiệu quả điều trị.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Trước đợt điều trị **HYCAMTIN** đầu tiên, bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu $\geq 1,5 \times 10^9/L$, số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$ và mức haemoglobin ≥ 9 g/dL (sau khi truyền máu nếu cần).

Liều khởi đầu

Liều uống khuyến cáo của HYCAMTIN là 2,3 mg/m²/ngày trong 5 ngày liên tiếp của mỗi đợt điều trị 21 ngày.

Làm tròn liều uống hàng ngày đã tính toán tới 0,25 mg gần nhất và kê đơn số lượng ít nhất các viên nang 1 mg và 0,25 mg. Nên kê đơn cùng số lượng các viên nang mỗi ngày trong 5 ngày điều trị.

Viên nang cứng phải được nuốt trọn viên, và không được nhai, nghiền hoặc bẻ nhỏ viên thuốc.

HYCAMTIN có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn (*xem Đặc tính dược động học*).

Các liều tiếp theo

Đối với bệnh nhân bị tiêu chảy độ 3 hoặc 4, liều HYCAMTIN uống nên được giảm đi 0,4 mg/m²/ngày cho các đợt điều trị tiếp theo (*xem Cảnh báo và Thận trọng*). Bệnh nhân tiêu chảy độ 2 có thể cần tuân theo hướng dẫn chỉnh liều tương tự.

Không nên uống lại HYCAMTIN trừ khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1 \times 10^9/L$, số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$, và mức haemoglobin ≥ 9 g/dL (sau khi truyền máu nếu cần).

Thực hành chuẩn trong điều trị ung thư để kiểm soát tình trạng giảm bạch cầu trung tính là dùng HYCAMTIN với các thuốc khác (ví dụ G-CSF) hoặc giảm liều để duy trì số lượng bạch cầu trung tính.

Nếu lựa chọn giảm liều cho những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (số lượng bạch cầu trung tính $\leq 0,5 \times 10^9/L$) trong 7 ngày hoặc lâu hơn, hoặc bạch cầu trung tính giảm nặng kèm với sốt hoặc nhiễm khuẩn, hoặc bệnh nhân đã từng trì hoãn điều trị do giảm bạch cầu trung tính, liều nên được giảm đi 0,4 mg/m²/ngày để thành liều 1,9 mg/m²/ngày (hoặc sau đó giảm xuống đến liều 1,5 mg/m²/ngày nếu cần).

Giảm liều tương tự nếu số lượng tiểu cầu xuống dưới $25 \times 10^9/L$.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, ngừng uống topotecan nếu phải giảm liều xuống dưới 1,5 mg/m².

Các nhóm đối tượng bệnh nhân

Trẻ em

Do dữ liệu về hiệu quả và an toàn ở bệnh nhi còn hạn chế, không khuyến cáo điều trị HYCAMTIN cho trẻ em.

Người cao tuổi

Không quan sát thấy sự khác biệt nói chung về hiệu quả giữa bệnh nhân trên 65 tuổi và bệnh nhân trưởng thành trẻ hơn. Tuy nhiên, đã có báo cáo về những bệnh nhân trên 65 tuổi dùng topotecan uống có tăng tình trạng tiêu chảy liên quan đến thuốc so với những bệnh nhân dưới 65 tuổi (*xem Cảnh báo và Thận trọng và Phản ứng bất lợi*).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có thanh thải creatinine từ 50 đến 80 mL/phút.

Liều đơn khuyến cáo dùng đường uống của topotecan ở bệnh nhân bị ung thư phổi tế bào nhỏ có độ thanh thải creatinine từ 30 đến 49 ml/phút là 1,9 mg/m²/ngày trong năm ngày liên tiếp. Nếu bệnh nhân dung nạp được, có thể tăng liều lên đến 2,3 mg/m²/ngày trong chu kỳ tiếp theo (*xem Đặc tính dược động học*).

Các dữ liệu còn hạn chế trên các bệnh nhân Hàn Quốc có độ thanh thải creatinine thấp hơn 50 ml/phút gợi ý việc có thể cần giảm liều thấp hơn ở các đối tượng bệnh nhân này (*xem Đặc tính dược động học*).

Chưa có các dữ liệu đầy đủ để khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút.

Suy gan

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt về dược động học của topotecan uống ở bệnh nhân suy gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định HYCAMTIN cho các bệnh nhân sau:

- có tiền sử phản ứng quá mẫn nặng với topotecan và/hoặc các tá dược của thuốc.
- có thai hoặc cho con bú.
- đã bị suy tủy xương nặng trước khi bắt đầu đợt điều trị đầu tiên, với bằng chứng là số lượng bạch cầu trung tính ban đầu dưới $1,5 \times 10^9/L$ và/hoặc số lượng tiểu cầu dưới $100 \times 10^9/L$.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Nên khởi đầu dùng HYCAMTIN dưới sự hướng dẫn của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc gây độc tế bào.

Độc tính về mặt huyết học có liên quan đến liều dùng và nên thường xuyên kiểm tra công thức máu toàn phần bao gồm cả tiểu cầu (*xem Liều lượng và Cách dùng*).

Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, HYCAMTIN có thể gây ức chế tủy nặng. Đã có báo cáo về ức chế tủy dẫn đến nhiễm khuẩn huyết và tử vong do nhiễm khuẩn huyết ở những bệnh nhân điều trị bằng topotecan (*xem Phản ứng bất lợi*).

Giảm bạch cầu trung tính do topotecan có thể gây viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính. Đã có báo cáo về tử vong do viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính trong các thử nghiệm lâm sàng với topotecan. Ở bệnh nhân có biểu hiện sốt, giảm bạch cầu trung tính, và kiết đau bụng tương ứng, nên cân nhắc đến khả năng bị viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính.

Topotecan có liên quan đến các báo cáo về bệnh phổi mô kẽ (ILD = Interstitial Lung Disease), với một vài trường hợp trong số đó đã tử vong (*xem Phản ứng bất lợi*). Các yếu tố nguy cơ tiềm tàng bao gồm tiền sử bệnh phổi mô kẽ, xơ phổi, ung thư phổi, phơi nhiễm của lồng ngực với phóng xạ và sử dụng thuốc gây độc với phổi và/hoặc các yếu tố kích thích dòng tế bào. Bệnh nhân nên được theo dõi sát các triệu chứng biểu hiện bệnh phổi mô kẽ (ví dụ: ho, sốt, khó thở và/hoặc giảm oxy máu), và nên ngừng dùng HYCAMTIN nếu có chẩn đoán mới xác định về bệnh phổi mô kẽ.

Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều nếu dùng HYCAMTIN kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác (*xem Tương tác*).

Tiêu chảy, bao gồm cả tiêu chảy nặng phải nhập viện, đã được báo cáo trong khi điều trị với HYCAMTIN uống. Tỷ lệ mắc tiêu chảy được báo cáo là cao hơn ở bệnh nhân dùng topotecan uống so với bệnh nhân dùng topotecan đường tĩnh mạch (i.v.). Thêm vào đó, bệnh nhân trên 65 tuổi bị ung thư phổi tế bào nhỏ tái phát về cơ bản có nguy cơ bị tiêu chảy nặng phải nhập viện cao hơn so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Điều quan trọng là trước khi dùng thuốc cần thông báo cho bệnh nhân về khả năng bị tiêu chảy và chủ động kiểm soát các dấu hiệu tiêu

chảy. Bác sĩ nên tuân theo các hướng dẫn mô tả cách kiểm soát tích cực biến cố này. Kiểm soát tích cực bao gồm sử dụng các thuốc chống tiêu chảy, bù nước và điện giải và tạm ngừng hoặc ngừng điều trị với HYCAMTIN uống. Tiêu chảy liên quan đến HYCAMTIN uống có thể xảy ra cùng lúc với giảm bạch cầu trung tính liên quan đến thuốc và các di chứng do giảm bạch cầu trung tính (*xem Liều lượng và Cách dùng*).

TƯƠNG TÁC

Cũng như các thuốc gây độc tế bào gây ức chế tủy khác, ức chế tủy có khả năng nặng hơn khi sử dụng HYCAMTIN kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác (ví dụ: paclitaxel hay etoposide), do đó cần phải giảm liều. Tuy nhiên, khi dùng kết hợp với các thuốc platinum (ví dụ: cisplatin hay carboplatin), rõ ràng có sự tương tác phụ thuộc trình tự dùng thuốc, tùy thuộc vào việc dùng thuốc platinum vào ngày thứ 1 hay thứ 5 của đợt dùng topotecan.

Khi dùng HYCAMTIN đường uống kết hợp với cisplatin trong một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ tiến triển chưa hóa trị, phác đồ HYCAMTIN uống (1,7 mg/m²/ngày trong 5 ngày) và cisplatin đường tĩnh mạch (60 mg/m² vào ngày thứ 5) đã được lựa chọn.

Topotecan không ức chế các enzyme cytochrome P450 ở người (*xem Đặc tính dược động học*).

Topotecan là cơ chất cho cả ABCG2 (BCRP) và ABCB1 (P-glycoprotein). Các chất ức chế ABCB1 và ABCG2 (ví dụ: elacridar) dùng với topotecan đường uống làm tăng phơi nhiễm với topotecan (*xem Đặc tính dược động học – Hấp thu*).

Cyclosporin A (một chất ức chế ABCB1, ABCC1 [MRP-1], và CYP3A4) dùng với topotecan uống làm tăng AUC của topotecan (*xem Đặc tính dược động học – Hấp thu*).

Nên theo dõi cẩn thận các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân khi dùng topotecan uống với một thuốc được biết là ức chế ABCG2 hoặc ABCB1 (*xem Đặc tính dược động học – Hấp thu*).

Nhìn chung, dược động học của topotecan không thay đổi khi dùng đồng thời với ranitidine.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy HYCAMTIN gây độc cho phôi thai và thai nhi. Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, HYCAMTIN có thể gây hại thai nhi khi dùng cho phụ nữ có thai và do đó chống chỉ định dùng trong thai kỳ. Nên khuyên phụ nữ tránh có thai khi điều trị với HYCAMTIN và thông báo cho bác sĩ điều trị ngay lập tức nếu có thai khi đang điều trị.

Cho con bú

Chống chỉ định dùng HYCAMTIN cho phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÀM VIỆC

Nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy nếu thấy mệt mỏi và suy nhược kéo dài.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Không quan sát thấy bằng chứng về độc tính đáng kể trên tim, trên thần kinh hay trên các cơ quan quan trọng khác khi dùng topotecan.

Các biến cố bất lợi dưới đây được liệt kê theo nhóm cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) bao gồm các báo cáo riêng lẻ, không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Các biến cố rất thường gặp, thường gặp và ít gặp thường được xác định từ các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.

Các tần suất sau đây được ước tính khi dùng liều chuẩn được khuyến cáo của topotecan theo chỉ định và công thức.

Thông tin thêm về tỉ lệ mắc và mức độ độc tính được trình bày trong phần *Các nghiên cứu lâm sàng*.

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	Nhiễm khuẩn.
Thường gặp	Nhiễm khuẩn huyết (<i>xem Cảnh báo và Thận trọng</i>).
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất thường gặp	Thiếu máu, sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính (<i>xem Rối loạn hệ tiêu hóa</i>), giảm tiểu cầu.
Thường gặp	Giảm tất cả các dòng tế bào máu.
Không biết	Chảy máu nặng (liên quan đến giảm tiểu cầu).
Rối loạn hệ miễn dịch	
Thường gặp	Quá mẫn, bao gồm phát ban.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Chán ăn (có thể nặng).
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Hiếm gặp	Bệnh phổi mô kẽ.
Rối loạn hệ tiêu hóa	
Rất thường gặp	Tiêu chảy # (<i>xem Cảnh báo và Thận trọng</i>), buồn nôn và nôn (tất cả đều có thể nặng), đau bụng*, táo bón và viêm miệng.
# Với topotecan uống, tỉ lệ chung của tiêu chảy liên quan đến thuốc là 22%, bao gồm 4% độ 3 và 0,4% độ 4. Với topotecan uống, tiêu chảy liên quan đến thuốc gặp thường xuyên hơn ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (28%) so với bệnh nhân dưới 65 tuổi (19%). Sau khi dùng topotecan đường tĩnh mạch, tiêu chảy liên quan đến thuốc ở những bệnh nhân trên 65 tuổi là 10%.	
*Viêm đại tràng do giảm bạch cầu trung tính, kể cả viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính dẫn đến tử vong, đã được báo cáo có xảy ra như là biến chứng của giảm bạch cầu trung tính do topotecan (<i>xem Cảnh báo và Thận trọng</i>).	
Rối loạn gan mật	

Thường gặp	Tăng bilirubin máu
Rối loạn da và dưới da	
Rất thường gặp	Rụng tóc
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Rất thường gặp	Suy nhược, mệt mỏi, sốt
Thường gặp	Cảm giác khó ở

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Các biến chứng chính của quá liều được dự đoán là ức chế tủy xương và viêm miệng.

Điều trị

Chưa biết thuốc giải độc cho quá liều topotecan. Kiểm soát quá liều phải dựa vào biểu hiện trên lâm sàng hoặc theo khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia nếu có.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Dược lực học

Nhóm dược lý: Tác nhân chống ung thư và điều hòa miễn dịch, tác nhân chống ung thư khác.

Mã ATC: L01XX17.

Cơ chế tác dụng

Tác dụng chống khối u của topotecan liên quan đến tác dụng ức chế topoisomerase-I, một enzyme có liên quan mật thiết trong quá trình sao chép DNA vì enzyme này làm mở chuỗi xoắn ngay trước chạc ba sao chép đang di chuyển. Topotecan ức chế topoisomerase-I bằng cách làm ổn định phức hợp liên kết đồng hóa trị của enzyme và DNA tách chuỗi – một chất trung gian của cơ chế xúc tác. Hậu quả về mặt tế bào của sự ức chế topoisomerase-I bằng topotecan là sự kích thích phá vỡ chuỗi đơn DNA liên đới protein.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Ung thư phổi tế bào nhỏ

Một thử nghiệm pha III (SK&F 104864/478) đã so sánh topotecan uống + Chăm sóc nâng đỡ tích cực (Best Supportive Care = BSC) [n=71] với BSC đơn độc [n=70] ở bệnh nhân bị tái phát sau khi điều trị bước một. Trung vị thời gian từ điều trị bước một đến khi tiến triển bệnh (TTP) là 84 ngày đối với topotecan uống + BSC, và 90 ngày đối với BSC. Nhóm dùng topotecan uống + BSC có cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa lâm sàng về sống còn toàn bộ so với nhóm BSC đơn độc trong quần thể ITT (Log-rank p=0,0104). Trung vị sống còn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng topotecan uống + BSC là 25,9 tuần [khoảng tin cậy (C.I.) 95%: 18,3; 31,6] so với 13,9 tuần [95% C.I.: 11,1; 18,6] ở nhóm dùng BSC đơn độc. Tỷ số rủi ro chưa hiệu chỉnh ở nhóm topotecan uống + BSC so với nhóm BSC đơn độc là 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Trong nghiên cứu 478, 58% đối tượng trong nhóm topotecan uống + BSC và 51% bệnh nhân trong nhóm BSC đơn độc hình thành phân nhóm bệnh không đáp ứng (thời gian đến tiến triển là 45-90 ngày từ khi kết thúc hóa trị bước một). Cả hai nhóm đối tượng bệnh không đáp ứng và nhạy cảm đều cho thấy lợi ích sống còn nhất quán của

topotecan uống + BSC so với BSC đơn độc (tỉ số rủi ro (95% CI:) 0,62 (0,39; 0,98) ở nhóm đối tượng bệnh không đáp ứng, 0,65 (0,39; 1,10) ở nhóm đối tượng bệnh nhạy cảm).

Tỉ số Odds (OR) đối với lợi ích triệu chứng (cải thiện) sử dụng phân tích mô hình Phương trình ước tính tổng quát (GEE = Generalised Estimating Equations) từ các bản tự báo cáo của bệnh nhân trên thang điểm Đánh Giá Triệu Chứng Của Bệnh Nhân Ung Thư Phổi (PSALC = Patient Symptom Assessment in Lung Cancer) đã cho thấy xu hướng nhất quán về phía lợi ích triệu chứng của topotecan uống + BSC so với BSC đơn độc trên cả 9 triệu chứng ung thư phổi được đánh giá. Thêm vào đó, cũng thấy lợi ích đáng kể trên triệu chứng hụt hơi (OR=2,18: 95% CI: 1,09; 4,38), rối loạn giấc ngủ (OR=2,16: 95%CI: 1,15; 4,06) và mệt mỏi (OR=2,29: 95% CI: 1,25; 4,19).

Các bản tự báo cáo của bệnh nhân trên thang điểm triệu chứng ung thư phổi (PSALC) cho thấy xu hướng nhất quán lợi ích về triệu chứng của topotecan uống + BSC so với BSC đơn độc trên cả 9 triệu chứng, với lợi ích đáng kể có ý nghĩa thống kê trên các triệu chứng hụt hơi, rối loạn giấc ngủ, và mệt mỏi. Các kết quả EuroQoL EQ-5D cho thấy topotecan uống + BSC liên quan với việc làm chậm diễn tiến xấu về tình trạng sức khỏe có ý nghĩa thống kê so với nhóm BSC đơn độc.

Một nghiên cứu pha II (Nghiên cứu 065) và một nghiên cứu pha III (Nghiên cứu 396) được tiến hành để đánh giá hiệu quả của topotecan uống (2,3 mg/m²/ngày trong 5 ngày, mỗi đợt 21 ngày) so với topotecan dùng đường tĩnh mạch (1,5 mg/m²/ngày trong 5 ngày mỗi đợt 21 ngày) ở bệnh nhân có tái phát \geq 90 ngày sau khi hoàn tất một liệu trình hóa trị trước đó. Trung vị sống còn ở nhóm topotecan uống không khác biệt so với trung vị sống còn ở nhóm topotecan dùng đường tĩnh mạch trong các nghiên cứu 065 và 396 tương ứng, mặc dù tỉ số rủi ro ở mỗi nghiên cứu có xu hướng thuận lợi hơn cho nhóm sử dụng topotecan uống (xem Bảng 1). Tỉ lệ đáp ứng và trung vị thời gian đến khi tiến triển bệnh đều không khác biệt giữa hai nhóm trong cả 2 nghiên cứu.

Bảng 1. Tóm tắt về sống còn, tỉ lệ đáp ứng, và thời gian đến khi tiến triển bệnh ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) điều trị với HYCAMTIN uống hoặc HYCAMTIN tĩnh mạch

	Nghiên cứu 065		Nghiên cứu 396	
	Topotecan uống	Topotecan tĩnh mạch	Topotecan uống	Topotecan tĩnh mạch
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Trung vị sống còn (tuần)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Tỉ số rủi ro (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tỉ lệ đáp ứng (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% CI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
Khác biệt về tỉ lệ đáp ứng (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Trung vị thời gian đến khi tiến triển bệnh (tuần)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% CI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
Tỉ số rủi ro (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = tổng số bệnh nhân được điều trị

CI = khoảng tin cậy

Dữ liệu an toàn hợp nhất

Dữ liệu an toàn được trình bày trong bộ dữ liệu hợp nhất của 682 bệnh nhân ung thư phổi tái phát đã dùng 2536 đợt đơn trị liệu topotecan đường uống (275 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ tái phát và 407 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tái phát) (*xem Phản ứng bất lợi*).

Huyết học

Giảm bạch cầu trung tính: Giảm bạch cầu trung tính nặng (độ 4 - số lượng bạch cầu trung tính dưới $0,5 \times 10^9/L$) xảy ra ở 32% bệnh nhân trong 13% đợt điều trị. Trung vị thời gian khởi phát giảm bạch cầu trung tính nặng là Ngày 12 với trung vị khoảng thời gian là 7 ngày. Trong 34% các đợt điều trị có giảm bạch cầu trung tính nặng, khoảng thời gian này là trên 7 ngày. Trong đợt điều trị đầu tiên, tỉ lệ xảy ra là 20%, đến đợt 4 tỉ lệ xảy ra là 8%. Nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết và sốt do giảm bạch cầu trung tính xảy ra tương ứng ở 17%, 2% và 4% bệnh nhân. Tử vong do nhiễm khuẩn huyết xảy ra ở 1% bệnh nhân. Các yếu tố tăng trưởng đã được dùng cho 19% bệnh nhân trong 8% các đợt điều trị.

Giảm tiểu cầu: Giảm tiểu cầu nặng (độ 4 - số lượng tiểu cầu dưới $10 \times 10^9/L$ (như xác định bởi phiên bản 2 của tiêu chuẩn CTC) xảy ra ở 6% bệnh nhân trong 2% các đợt điều trị. Trung vị thời gian khởi phát giảm tiểu cầu nặng là ngày 15 với trung vị khoảng thời gian là 2,5 ngày. Trong 18% các đợt điều trị có giảm tiểu cầu nặng, khoảng thời gian này là trên 7 ngày. Giảm tiểu cầu trung bình (độ 3 - số lượng tiểu cầu $\geq 10,0 \times 10^9/L$ và $< 50,0 \times 10^9/L$) xảy ra ở 29% bệnh nhân trong 14% các đợt điều trị. 10% bệnh nhân trong 4% các đợt điều trị đã được truyền tiểu cầu. Không thường xuyên có các báo cáo về các di chứng đáng kể có liên quan đến giảm tiểu cầu kể cả tử vong do chảy máu khối u.

Thiếu máu: Thiếu máu trung bình đến nặng (độ 3 và 4 – haemoglobin (Hb) dưới 8,0 g/dl) xảy ra ở 25% bệnh nhân (12% của các đợt điều trị). Trung vị thời gian khởi phát thiếu máu trung bình đến nặng là Ngày 12 với trung vị khoảng thời gian là 7 ngày. Trong 46% các đợt điều trị với thiếu máu trung bình đến nặng, khoảng thời gian này là trên 7 ngày. 30% bệnh nhân (13% của các đợt điều trị) đã được truyền hồng cầu. Erythropoietin đã được dùng cho 10% bệnh nhân trong 8% các đợt điều trị.

Không liên quan đến huyết học

Các tác dụng không mong muốn không liên quan đến huyết học thường được báo cáo nhất, tất cả các trường hợp đều không kể đến nguyên nhân có liên quan, là buồn nôn (37%), tiêu chảy (29%), mệt mỏi (26%), nôn (24%), rụng tóc (21%) và chán ăn (18%). Với các trường hợp nặng (CTC cấp độ 3/4) được báo cáo có liên quan/ có thể có liên quan đến việc dùng topotecan, tỉ lệ tiêu chảy 5%, mệt mỏi 4%, nôn 3%, buồn nôn 3% và chán ăn 2%.

Tỉ lệ chung mắc tiêu chảy liên quan đến thuốc là 22%, bao gồm 4% độ 3 và 0,4% độ 4. Tiêu chảy liên quan đến thuốc thường gặp hơn ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (28%) so với những bệnh nhân dưới 65 tuổi (19%). Loperamide được dùng cho 13% bệnh nhân trong 5% các đợt điều trị. Trung vị thời gian khởi phát tiêu chảy độ 2 hoặc nặng hơn là 9 ngày.

Đã quan sát thấy rụng tóc hoàn toàn có liên quan/ có thể có liên quan đến topotecan ở 9% bệnh nhân và rụng tóc một phần có liên quan/ có thể có liên quan đến topotecan ở 11% bệnh nhân.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của topotecan sau khi uống đã được đánh giá trên bệnh nhân ung thư dùng các liều 1,2 đến 3,1 mg/m² và 4 mg/liều uống hàng ngày trong 5 ngày.

Hấp thu

Topotecan được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi uống.

Sau khi dùng đồng thời với chất ức chế ABCG2 (BCRP) và ABCB1 (P-gp), elacridar (GF120918) ở liều 100 đến 1000 mg với topotecan đường uống, AUC_{0-inf} của topotecan lactone và topotecan toàn phần tăng khoảng 2,5 lần.

Dùng cyclosporin A đường uống (15 mg/kg), một chất ức chế chất vận chuyển ABCB1 (P-gp) và ABCC1 (MRP-1) cũng như enzyme chuyển hóa CYP3A4, trong vòng 4 giờ dùng topotecan đường uống đã làm tăng AUC_{0-24h} chuẩn hóa theo liều của topotecan lactone và topotecan toàn phần xấp xỉ 2,0 và 2,5 lần tương ứng (*xem Tương tác*).

Sau một bữa ăn giàu chất béo, mức độ phơi nhiễm là tương tự khi no và đói trong khi t_{max} bị kéo dài từ 1,5 giờ đến 3 giờ (topotecan lactone) và từ 3 giờ đến 4 giờ (topotecan toàn phần).

Phân bố

Topotecan gắn kết thấp với protein huyết tương (35%) và phân bố đồng đều giữa các tế bào máu và huyết tương.

Chuyển hóa

Con đường chính bất hoạt topotecan là sự mở vòng phụ thuộc pH có thể đảo ngược lại, để thành dạng carboxylate không hoạt tính.

Chuyển hóa chiếm dưới 10% trong thải trừ topotecan. Chất chuyển hóa N-desmethyl được tìm thấy trong nước tiểu, huyết tương và phân. Sau khi uống, tỉ số trung bình AUC của chất

chuyển hóa/chất mẹ là dưới 10% cho cả topotecan toàn phần và topotecan lactone. Một chất O-glucuronid của topotecan và N-desmethyl topotecan đã được nhận diện trong nước tiểu.

Trong thử nghiệm *in vitro*, topotecan không ức chế các enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, hoặc CYP4A của cytochrome P450 ở người cũng như không ức chế các enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase hay xanthine oxidase trong dịch nội bào ở người.

Thải trừ

Sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hàm lũy thừa bậc 2. Dược động học của topotecan uống gần như tỷ lệ theo liều. Có ít hoặc không có tích lũy topotecan uống với liều lặp lại hàng ngày, và không có bằng chứng về thay đổi dược động học khi dùng đa liều.

Dược động học của topotecan sau khi uống đã được đánh giá ở bệnh nhân ung thư dùng các liều 1,2 đến 3,1 mg/m² và 4 mg/liều uống hàng ngày trong 5 ngày. Topotecan uống có thời gian bán thải cuối cùng trung bình là xấp xỉ 3 đến 6 giờ.

Sau khi dùng 5 liều hàng ngày của topotecan, toàn bộ các chất liên quan đến thuốc có thể tìm lại được là 49% đến 71% của liều uống. Xấp xỉ 20% được bài tiết dưới dạng topotecan toàn phần và 2% được bài tiết dưới dạng N-desmethyl topotecan trong nước tiểu. Thải trừ qua phân của topotecan toàn phần chiếm khoảng 33% trong khi thải trừ qua phân của N-desmethyl topotecan là 1,5%. Nhìn chung, chất chuyển hóa N-desmethyl đóng góp trung bình dưới 6% (khoảng 4-8%) tổng lượng các chất liên quan đến thuốc trong nước tiểu và phân.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Một phân tích nghiên cứu cắt ngang (cross-study) trên 217 bệnh nhân có u đặc tiến triển đã cho thấy tuổi tác và giới tính không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của topotecan uống.

Suy thận

Các kết quả của một phân tích nghiên cứu cắt ngang trên 276 bệnh nhân (Không phải người Hàn Quốc (n=254), người Hàn Quốc (n=22)) có u đặc tiến triển gợi ý rằng độ thanh thải creatinine từ 50 đến 80 mL/phút không ảnh hưởng đến phơi nhiễm với topotecan lactone, phần có hoạt tính sau khi dùng topotecan. Phơi nhiễm tăng lên ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 đến 49 mL/phút. Không có đầy đủ dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30mL/phút. Các giá trị trung bình nhân AUC_(0-∞) chuẩn hóa theo liều của topotecan lactone là 9,4; 11,1 và 12,0 ng*giờ/mL tương ứng ở những bệnh nhân có các giá trị độ thanh thải creatinine lớn hơn 80 mL/phút, từ 50 đến 80 mL/phút và 30 đến 49 mL/phút.

Trong cùng phân tích này, những bệnh nhân Hàn Quốc bị suy thận nói chung có phơi nhiễm cao hơn các bệnh nhân tương ứng không phải người Hàn Quốc. Không rõ ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này. Các giá trị trung bình nhân AUC_(0-∞) chuẩn hóa theo liều topotecan lactone là 7,9; 12,9 và 19,7 ng*giờ/mL tương ứng ở những bệnh nhân Hàn Quốc có các giá trị thanh thải creatinine lớn hơn 80 mL/phút, tương ứng từ 50 đến 80 mL/phút và 30 đến 49 mL/phút.

Suy gan

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt về dược động học của topotecan uống ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG

Sinh ung thư, gây đột biến gen

Khả năng sinh ung thư của topotecan chưa được nghiên cứu. Giống như nhiều chất gây độc tế bào khác, và từ kết quả của cơ chế tác dụng của thuốc, topotecan gây độc gen trên các tế bào của động vật có vú (các tế bào lympho chuột nhắt và lympho ở người) *in vitro* và trên các tế bào tủy xương chuột nhắt *in vivo*.

Độc tính trên khả năng sinh sản

Giống như các chất gây độc tế bào khác, topotecan cũng cho thấy gây độc phôi thai-bào thai khi dùng cho chuột cống (0,59 mg/m²/ngày) và thỏ (1,25 mg/m²/ngày) ở các liều thấp hơn liều dùng đường tĩnh mạch cho người trên lâm sàng (1,5 mg/m²/ngày). Liều 0,59 mg/m² gây quái thai ở chuột cống (chủ yếu tác động đến mắt, não, sọ và xương sống).

TÍNH TƯƠNG Kỵ

Không áp dụng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C.

Giữ vỉ thuốc trong hộp carton để tránh ánh sáng.

Không để đông đá.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên nang.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ XỬ LÝ

Không nên mở hoặc nghiền viên nang cứng HYCAMTIN. Nếu viên nang bị thủng hoặc nứt, ngay lập tức nên rửa tay thật kỹ bằng nước và xà phòng. Nếu thuốc tiếp xúc với mắt, rửa mắt ngay lập tức dưới dòng nước chảy nhẹ ít nhất trong 15 phút. Tham khảo ý kiến bác sĩ/ nhân viên y tế sau khi thuốc tiếp xúc với mắt hoặc nếu có phản ứng trên da.

SẢN XUẤT BỞI

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90,

43056 San Polo di Torrile,

Parma, Ý

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Phiên bản: GDS19/IPI 06 / VN Dec 2016.

Ngày phê duyệt bởi Bộ Y tế: xx/xx/xxxx.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

