

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY TIẾP NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc **JC230117**

Của: Văn phòng đại diện Janssen-Cilag Limited tại TP. Hồ Chí Minh

Địa chỉ: **Tầng 11 và tầng 12, cao ốc văn phòng Vietcombank Tower, số 5,
đường Công trường Lê Minh, phường Bến Nghé, quận 1, thành phố
Hồ Chí Minh**

Điện thoại: **083 821 4828**

Đăng ký thông tin thuốc: **Velcade**

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0059/17/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **05/05/2017**

Hà Nội, ngày 15 tháng 5 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt

VELCADE® (bortezomib)

Hiệu quả trong điều trị^(*)

Điều trị dẫn nhập cho
bệnh nhân người lớn bị đa u tủy
chưa được điều trị trước đó
đủ điều kiện cho hóa trị liệu liều cao
với ghép tế bào gốc tạo máu
khi phối hợp với dexamethason
Đ, hoặc dexamethason &
thalidomide.

Bệnh nhân người lớn bị
đa u tủy chưa được điều trị
trước đó, không đủ điều kiện
cho hóa trị liệu cao với
ghép tế bào gốc.

Bệnh nhân bị
u lympho tế bào mantle
đã nhận được ít nhất
một trị liệu trước đó.

Bệnh nhân người lớn bị
đa u tủy tiến triển, đã nhận
ít nhất một trị liệu trước đó hoặc
những bệnh nhân đã được hoặc không
phù hợp với ghép tế bào gốc tạo máu
khi đơn trị liệu hoặc phối hợp với
doxorubicin dạng liposom được
pegylat hóa hoặc
dexamethason.

SUNVA
05/05/2017



THÔNG TIN KÊ TOA

Tên thuốc: VELCADE (bortezomib). **Thành phần:** VELCADE dùng đường tiêm là thuốc kháng ung thư chỉ sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. **Dạng bào chế:** bột pha dung dịch tiêm. Mỗi lọ thuốc đơn liều chứa 3,5mg bortezomib ở dạng bột đông khô vô trùng. **Tá dược:** 35 mg mannitol. **CHỈ ĐỊNH:** VELCADE dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa hoặc dexamethason được chỉ định điều trị cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy tiến triển mà đã nhận ít nhất một trị liệu trước đó hoặc những bệnh nhân đã được hoặc không phù hợp với ghép tế bào gốc tạo máu. VELCADE kết hợp với melphalan và prednison được chỉ định điều trị cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy chưa được điều trị trước đó, mà không đủ điều kiện cho hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc tạo máu. VELCADE phối hợp với dexamethason hoặc dexamethason và thalidomid được chỉ định điều trị dẫn nhập cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy chưa được điều trị trước đó mà đủ điều kiện cho hóa trị liệu liều cao với ghép tế bào gốc tạo máu. VELCADE dùng đường tiêm được chỉ định điều trị bệnh nhân bị u lympho tế bào mantle đã nhận được ít nhất 1 trị liệu trước đó. **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:** VELCADE có thể được dùng: Tiêm tĩnh mạch (với nồng độ 1 mg/mL): tiêm tĩnh mạch nhanh 1 lần 3-5 giây hoặc Tiêm dưới da (với nồng độ 2,5 mg/mL). Bởi vì mỗi đường dùng thuốc có nồng độ hoàn nguyên khác nhau, nên thận trọng khi tính toán thể tích thuốc được sử dụng. Khoảng cách giữa hai liều VELCADE liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ. Tiêm vào khoang dưới nhện của tủy sống sẽ gây tử vong. Đơn trị liệu **(Điều trị bệnh đa u tủy tái phát và u lympho tế bào mantle):** Liều khuyến cáo của VELCADE là 1,3 mg/m²/mỗi liều, mỗi tuần 2 lần trong 2 tuần (ngày 1, 4, 8 và 11) tiếp theo một đợt nghỉ 10 ngày (từ ngày 12-21). Với liệu trình điều trị kéo dài hơn 8 chu kỳ, có thể dùng VELCADE như liệu trình chuẩn hoặc, để điều trị đa u tủy tái phát, liệu trình duy trì một lần mỗi tuần trong 4 tuần (Ngày 1, 8, 15 và 22) tiếp theo một đợt nghỉ 13 ngày (từ ngày 23 đến ngày 35). Khoảng cách giữa 2 liều VELCADE liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ. Điều chỉnh liều và tái khởi đầu điều trị: Điều trị VELCADE nên được ngừng ngay khi có khởi phát bất kỳ độc tính không thuộc hệ tạo máu mức độ 3 nào hoặc độc tính thuộc hệ tạo máu mức độ 4 ngoại trừ bệnh lý thần kinh. Một khi các triệu chứng về độc tính đã được giải quyết, điều trị VELCADE có thể bắt đầu lại ở liều giảm 25% (1,3 mg/m²/liều được giảm xuống 1,0 mg/m²/liều; 1,0 mg/m²/liều giảm xuống 0,7 mg/m²/liều). Những bệnh nhân đã có bệnh lý thần kinh nặng trước đó chỉ nên được điều trị bằng VELCADE sau khi được cân nhắc cẩn thận về nguy cơ và lợi ích. **Liệu pháp kết hợp với doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa:** VELCADE dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch ở liều khuyến cáo 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần

vào ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 21 ngày. Khoảng thời gian 3 tuần này được xem như là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều VELCADE liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ. Doxorubicin dạng liposom được pegylat hóa được sử dụng với liều 30 mg/m² vào ngày 4 của chu kỳ điều trị VELCADE và truyền tĩnh mạch trong 1 giờ sau khi đã tiêm VELCADE. Có thể sử dụng phác đồ phối hợp này đến 8 chu kỳ miễn là bệnh không tiến triển và dung nạp với điều trị. Bệnh nhân đạt đáp ứng toàn bộ có thể tiếp tục điều trị ít nhất 2 chu kỳ nữa sau khi có bằng chứng đầu tiên của đáp ứng toàn bộ, dù là điều này đòi hỏi điều trị hơn 8 chu kỳ. Những bệnh nhân có mức paraprotein tiếp tục giảm sau 8 chu kỳ cũng có thể tiếp tục miễn là họ dung nạp được thuốc và tiếp tục đáp ứng. **Liệu pháp kết hợp (Điều trị bệnh đa u tủy chưa được điều trị trước đó - Những bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép tế bào gốc):** Liều khuyến cáo khi kết hợp với melphalan và prednison: VELCADE (bortezomib) dùng đường tiêm với uống melphalan và prednison trong 9 chu kỳ điều trị. Một chu kỳ điều trị kéo dài 6 tuần. Trong các chu kỳ 1 - 4, dùng VELCADE 2 lần mỗi tuần (vào ngày 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 và 32). Trong các chu kỳ 5 - 9, dùng VELCADE 1 lần mỗi tuần (vào ngày 1, 8, 22 và 29). Melphalan và prednison được uống vào các ngày 1, 2, 3 và 4 của tuần đầu tiên của mỗi chu kỳ. Khoảng cách giữa 2 liều VELCADE liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ. Điều chỉnh liều và bắt đầu lại trị liệu trong liệu pháp kết hợp VELCADE với melphalan và prednison. Trước khi bắt đầu 1 chu kỳ điều trị mới: Số lượng tiểu cầu phải $\geq 70 \times 10^9/L$ và bạch cầu trung tính (ANC) phải $\geq 1,0 \times 10^9/L$. Các độc tính không thuộc hệ máu cần được giải quyết về độ 1 hoặc mức ban đầu. Liều dùng đối với bệnh nhân đa u tủy đủ điều kiện ghép tế bào gốc tạo máu và chưa được điều trị trước đó (điều trị dẫn nhập). **Liệu pháp kết hợp với dexamethason:** VELCADE 3,5 mg dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 21 ngày. Khoảng thời gian 3 tuần này được xem là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều VELCADE liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ. Uống dexamethason với liều 40 mg vào các ngày 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 và 11 của chu kỳ điều trị VELCADE. Sử dụng 4 chu kỳ điều trị liệu pháp kết hợp này. **Liệu pháp kết hợp với dexamethason và thalidomid:** VELCADE 3,5 mg dạng bột pha dung dịch tiêm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da với liều khuyến cáo 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của chu kỳ điều trị 28 ngày. Khoảng thời gian 4 tuần này được xem là một chu kỳ điều trị. Khoảng cách giữa 2 liều VELCADE liên tiếp nên cách nhau ít nhất 72 giờ. Uống 40 mg dexamethason vào các ngày 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10

THÔNG TIN KÊ TOA

suy hô hấp cấp trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị bệnh ung thư máu dòng tủy cấp tái phát bằng cytarabin liều cao (2g/m² mỗi ngày) truyền tĩnh mạch liên tục cùng với daunorubicin và VELCADE. **Các xét nghiệm:** Nên xét nghiệm thường qui thông số huyết đồ (đếm máu toàn phần) trong suốt quá trình điều trị VELCADE. Giảm tiểu cầu/Giảm bạch cầu trung tính: VELCADE có liên quan đến giảm tiểu cầu/giảm bạch cầu trung tính (xem Tác dụng không mong muốn). Số lượng tiểu cầu giảm thấp nhất ở ngày thứ 11 ở mỗi chu kỳ dùng VELCADE và sẽ trở về mức ban đầu một cách điển hình ở chu kỳ kế tiếp. Mô hình của giảm số lượng tiểu cầu và hồi phục có tính chu kỳ và nhất quán trong các nghiên cứu về đa u tủy và u lympho tế bào mantle, không có bằng chứng cho thấy có giảm tiểu cầu hay giảm bạch cầu trung tính tích lũy trong bất kỳ phác đồ liệu nào được nghiên cứu. Nên theo dõi số lượng tiểu cầu trước mỗi liều VELCADE. Nên tạm ngừng điều trị VELCADE khi số lượng tiểu cầu < 25.000/ μ L (xem Liều dùng và cách dùng và tác dụng không mong muốn). Đã có những báo cáo về xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết não liên quan đến VELCADE. Có thể xem xét đến các biện pháp truyền máu và chăm sóc hỗ trợ. Trong nghiên cứu về đa u tủy dùng VELCADE đơn trị liệu so với dexamethason, số lượng tiểu cầu thấp nhất (nadir) trung bình đếm được khoảng xấp xỉ 40% so với lúc bắt đầu điều trị. Tỷ lệ mắc biến cố chảy máu nặng ($\geq$ độ 3) là tương đương nhau ở cả nhóm dùng VELCADE (4%) và dexamethason (5%). **Biến cố bất lợi đường tiêu hóa:** Điều trị VELCADE có thể gây buồn nôn, tiêu chảy, táo bón và nôn (xem Tác dụng không mong muốn) đôi khi cần điều trị với các thuốc chống nôn và chống tiêu chảy. Nên bù nước và điện giải để phòng ngừa mất nước. Do bệnh nhân điều trị VELCADE có thể bị nôn và/hoặc tiêu chảy nên bệnh nhân cần được hướng dẫn các biện pháp thích hợp để tránh mất nước. Nên khuyên bệnh nhân hỏi ý kiến bác sĩ nếu họ bị các triệu chứng choáng váng, đau đầu nhẹ hoặc cảm giác ngất. **Hội chứng ly giải khối u:** Do VELCADE là thuốc độc tế bào và có thể tiêu diệt nhanh chóng các tế bào ác tính, nên có thể xuất hiện biến chứng hội chứng ly giải khối u. Bệnh nhân có nguy cơ bị hội chứng ly giải khối u là những người có tổng khối tế bào ác tính lớn trước điều trị. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ và có biện pháp phòng ngừa thích hợp. **Bệnh nhân suy gan:** Bortezomib được chuyển hóa bởi men gan. Nồng độ bortezomib tăng ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng. Những bệnh nhân này nên được giảm liều VELCADE ở liều khởi đầu và theo dõi sát độc tính. Xem liều dùng và cách dùng và Đặc tính dược động học ở Tờ Hướng dẫn sử dụng. Hội chứng bệnh não sau có thể phục hồi (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES). Có những báo cáo về PRES ở bệnh nhân sử dụng VELCADE. PRES là rối loạn thần kinh có thể hồi phục,

hiếm gặp, có thể biểu hiện bằng co giật, tăng huyết áp, đau đầu, ngủ lịm, lú lẫn, mù và những rối loạn thần kinh và thị giác khác. Hình ảnh não, tốt nhất là MRI (chụp cộng hưởng từ) được dùng để chẩn đoán xác định. Ở bệnh nhân có phát triển PRES, nên ngừng VELCADE. Độ an toàn của tái điều trị VELCADE ở bệnh nhân đã từng bị PRES chưa được biết. **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:** Nghiên cứu in vitro và nghiên cứu ex vivo trên động vật cho thấy bortezomib là một chất ức chế yếu cytochrome P450 (CYP) các isozym 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Dựa trên tỉ lệ thấp (7%) CYP2D6 tham gia trong quá trình chuyển hóa bortezomib, kiểu hình chất chuyển hóa yếu CYP2D6 được coi như không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa chung của bortezomib. Một nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc đánh giá ảnh hưởng của ketoconazol, chất ức chế mạnh CYP3A4, trên dược động học của VELCADE dựa vào dữ liệu từ 12 bệnh nhân đã cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của bortezomib tăng 35%. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi được chỉ định dùng bortezomib phối hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, ritonavir). Trong một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc đánh giá ảnh hưởng của omeprazol, một chất ức chế mạnh CYP2C19 trên dược động học của VELCADE dựa vào dữ liệu từ 17 bệnh nhân, không thấy ảnh hưởng đáng kể trên dược động học của bortezomib. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc đánh giá ảnh hưởng của rifampicin, là một chất cảm ứng mạnh CYP3A4, trên dược động học của VELCADE dựa vào dữ liệu từ 6 bệnh nhân, cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của bortezomib giảm 45%. Do đó, không khuyến cáo dùng VELCADE cùng với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 bởi vì có thể làm giảm hiệu quả VELCADE. Ví dụ các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital và St. John's Wort. Đã đánh giá hiệu quả của dexamethasone, một chất cảm ứng CYP3A4 yếu hơn, trong một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc tương tự. Không thấy ảnh hưởng đáng kể trên dược động học của bortezomib, dựa vào dữ liệu từ 7 bệnh nhân. Một nghiên cứu về tương tác thuốc đánh giá tác động của melphalan-prednison lên VELCADE đã cho thấy AUC trung bình của bortezomib tăng 17%, dựa theo dữ liệu từ 21 bệnh nhân. Sự gia tăng này được xem không liên quan đến lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng, hạ đường huyết và tăng đường huyết được báo cáo ở những bệnh nhân tiểu đường được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết dạng uống. Bệnh nhân được điều trị bằng VELCADE khi đang dùng thuốc điều trị tiểu đường dạng uống cần phải giám sát chặt chẽ nồng độ glucose trong máu và điều chỉnh liều thuốc điều trị tiểu đường. Bệnh nhân nên lưu ý thận trọng sử dụng các thuốc phối hợp có liên quan đến

THÔNG TIN KÊ TOA

bệnh thần kinh ngoại biên (như là amiodaron, kháng vi rút, isoniazid, nitrofurantoin hoặc statin) hoặc với tình trạng hạ huyết áp. Các tương tác về xét nghiệm của thuốc: Chưa được biết. **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** Phụ nữ có thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh có thai trong lúc điều trị bằng VELCADE. Bortezomib không gây quái thai trong các nghiên cứu cận lâm sàng về tiến triển của độc tính trên chuột và thỏ với liều cao nhất được thử nghiệm {0,075 mg/kg (0,5 mg/m²) ở chuột và 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) ở thỏ} khi được dùng trong giai đoạn phát triển cơ quan. Các liều dùng này xấp xỉ khoảng nửa liều lâm sàng 1,3 mg/m² dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. Khi dùng bortezomib với liều 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) cho thỏ đang mang thai trong giai đoạn phát triển cơ quan, cho thấy có mất đáng kể sự làm tổ của trứng và giảm số lượng bào thai sống. Bào thai sống từ những lứa này cũng cho thấy trọng lượng giảm đáng kể. Liều dùng này xấp xỉ khoảng nửa liều lâm sàng 1,3 mg/m² dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. Chưa có nghiên cứu bortezomib có qua nhau thai hay không. Không có nghiên cứu đầy đủ và kiểm chứng tốt ở phụ nữ có thai. Nếu VELCADE được dùng trong suốt thai kỳ, hoặc nếu bệnh nhân mang thai trong lúc dùng thuốc này, bệnh nhân nên được báo trước những rủi ro/nguy hại có thể có trên bào thai. Nên khuyên bệnh nhân sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả để ngừa thai và tránh cho con bú trong lúc điều trị VELCADE. Không nên sử dụng VELCADE trong thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của người mẹ cần thiết phải chỉ định dùng VELCADE. Thalidomid là một thuốc được biết có hoạt tính gây quái thai trên người mà có thể gây ra những khiếm khuyết cho thai nhi đe dọa nghiêm trọng cuộc sống. Chống chỉ định dùng thalidomid trong thai kỳ và trên phụ nữ có khả năng mang thai trừ khi thỏa mãn các yêu cầu của của chương trình ngừa thai khi đang dùng thalidomid. Bệnh nhân dùng VELCADE phối hợp với thalidomid cần tuân thủ chương trình ngừa thai khi đang dùng thalidomid. Tham khảo thông tin kê toa của thalidomid để biết thêm thông tin. **Phụ nữ cho con bú:** Chưa biết bortezomib có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do nguy cơ tiềm tàng các phản ứng bất lợi nghiêm trọng từ VELCADE cho trẻ bú mẹ, nên bà mẹ nên được khuyên tránh cho con bú trong lúc điều trị với VELCADE. **ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Do VELCADE có thể gây mệt mỏi, choáng váng, lả, nhìn mờ. Bệnh nhân được khuyên không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu họ xuất hiện các triệu chứng này. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** Tác dụng ngoại ý trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy tái phát/ kháng trị: Rối loạn hệ thống tạo máu và bạch huyết: Giảm tiểu cầu, Thiếu máu, Giảm bạch cầu trung tính, Giảm bạch cầu, Giảm lympho bào, Giảm toàn bộ huyết cầu, Giảm bạch cầu

trung tính có sốt. Rối loạn tim: Loạn nhịp tim, Nhịp tim nhanh, Rung nhĩ, Hồi hộp (đánh trống ngực), Xuất hiện cấp tính hoặc đột kích phát suy tim, kể cả suy tim xung huyết, Phù phổi, Sốc tim, Khởi phát mới giảm phân suất tống máu thất trái, Cuồng nhĩ, Nhịp tim chậm. Rối loạn tai và tai trong: Giảm thính lực; Rối loạn mắt: Nhìn mờ, Viêm và kích thích kết mạc. Rối loạn tiêu hóa: Táo bón, Tiêu chảy, Buồn nôn, Nôn, Đau dạ dày-ruột và đau bụng, ngoại trừ đau miệng và đau họng, Chứng khó tiêu, Đau họng thanh quản, Trào ngược dạ dày - thực quản, Qở hơi, Chướng bụng, Viêm và loét miệng, Khó nuốt, Xuất huyết tiêu hóa (đường tiêu hóa trên và dưới), Xuất huyết trực tràng (gồm tiêu chảy có máu), Loét lưỡi, Nôn khan, Xuất huyết tiêu hóa trên, Nôn ra máu, Đốm xuất huyết ở niêm mạc miệng, Liệt tắc ruột. Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm: Tình trạng suy nhược, Yếu sức, Mệt mỏi, Ngủ lịm, Khó chịu, Sốt, Rét run, Phù chi dưới, Đau dây thần kinh, Đau ngực, Đau và kích ứng nơi tiêm, Viêm tĩnh mạch nơi tiêm. Rối loạn gan mật: Tăng bilirubin máu, Kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường, Viêm gan. Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn do thuốc. Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm đường hô hấp trên, Viêm mũi - họng, Viêm đường hô hấp dưới và nhiễm trùng phổi, Viêm phổi, Bệnh Zona Herpes zoster, (bao gồm các tổn thương đa hạch thần kinh hoặc lan tỏa), Herpes simplex, Viêm phế quản, Đau dây thần kinh sau khi bị zona, Viêm xoang, Viêm họng, Nấm candida miệng, Viêm đường tiết niệu, Nhiễm trùng do đặt ống thông, Nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết, Viêm dạ dày - ruột. Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật: Biến chứng do đặt ống thông. Xét nghiệm: Tăng ALT, Tăng AST, Tăng alkanin phosphatase, Tăng GGT. Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm ngon miệng và biếng ăn, Mất nước, Tăng đường máu, Hạ đường máu, Hạ natri máu, Hội chứng ly giải khối u. Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau các chi, Đau cơ, Đau khớp. Rối loạn hệ thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, Dị cảm và loạn cảm giác, Choáng váng ngoại trừ chóng mặt, Đau đầu, Loạn vị giác, Bệnh đa dây thần kinh, Ngất, Co giật, Mất ý thức, Mất vị giác. Rối loạn tâm thần: Lo lắng. Rối loạn thận và đường tiết niệu: Giảm chức năng và suy thận, Tiểu khó, Tiểu máu. Rối loạn hô hấp, rối loạn ở lồng ngực và trung thất: Chảy máu mũi, Ho, Khó thở, Khó thở gắng sức, Tràn dịch màng phổi, Sổ mũi, Ho ra máu. Rối loạn ở da và mô dưới da: Phát ban ở da, có thể ngứa, hồng ban và có thể bao gồm cả bằng chứng viêm mạch quá mẫn trên da, Nổi mào đay. Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp, Hạ huyết áp - tư thế/ hạ huyết áp tư thế đứng, Đốm xuất huyết, Xuất huyết não. Tác dụng ngoại ý liên quan đến VELCADE trong ≥ 10% bệnh nhân của nghiên cứu pha 3 trên bệnh đa u tủy tái phát so sánh VELCADE tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da. Rối loạn hệ máu và bạch huyết: Thiếu máu,

THÔNG TIN KÊ TOA

và 11 của chu kỳ điều trị VELCADE. Uống thalidomid với liều 50 mg mỗi ngày vào các ngày từ 1-14 và nếu dung nạp được có thể tăng liều đến 100 mg vào các ngày 15-28, và sau đó có thể tăng thêm đến 200 mg hàng ngày từ chu kỳ 2. Bệnh nhân được điều trị với bốn chu kỳ điều trị kết hợp này. Bệnh nhân có ít nhất đáp ứng một phần nên được điều trị thêm 2 chu kỳ bổ sung. **Điều chỉnh liều trên bệnh nhân đủ điều kiện để ghép:** Điều chỉnh liều được khuyến cáo cho trường hợp đau thần kinh và/hoặc bệnh lý thần kinh cảm giác hoặc vận động ngoại biên liên quan đến VELCADE: Mức độ 1 (không triệu chứng, mất phản xạ gân sâu hoặc dị cảm) mà không đau hoặc không mất chức năng thì không cần điều chỉnh liều. Mức độ 1 với đau hoặc Mức độ 2 (triệu chứng trung bình, giới hạn các hoạt động sống hằng ngày) thì giảm liều VELCADE xuống còn 1,0mg/m² hoặc thay đổi lịch điều trị VELCADE 1,3mg/m² tuần một lần. Mức độ 2 với đau hoặc Mức độ 3 (triệu chứng nặng: giới hạn các hoạt động sống tự chăm sóc hằng ngày) thì ngừng VELCADE cho đến khi độc tính được giải quyết. Khi giải quyết xong độc tính khởi đầu lại điều trị bằng liều VELCADE được giảm đến 0,7mg/m² mỗi tuần 1 lần. Mức độ 4 (hậu quả gây đe dọa tính mạng, có chỉ định can thiệp khẩn cấp) thì ngừng VELCADE. Mức độ dựa vào Tiêu chuẩn độc tính thường gặp theo NCI CTCAE v 4.0.. Khi phối hợp VELCADE với các thuốc hóa trị khác, cần xem xét giảm liều các thuốc này khi có biến cố độc tính theo khuyến cáo trong Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc. **Bệnh nhân suy thận:** Dược động học của VELCADE không bị ảnh hưởng bởi mức độ suy thận. Vì vậy, không cần chỉnh liều VELCADE cho bệnh nhân suy thận. Bởi vì lọc máu có thể làm giảm nồng độ VELCADE, nên cần dùng thuốc sau khi tiến hành lọc máu. **Bệnh nhân suy gan:** Với bệnh nhân suy gan nhẹ không cần điều chỉnh liều khởi đầu và nên được điều trị VELCADE theo các liều khuyến cáo. Đối với những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, xem thông tin đầy đủ trong Tờ Hướng dẫn sử dụng. **Cách dùng:** VELCADE được dùng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Khi tiêm tĩnh mạch, VELCADE được tiêm nhanh trong 3-5 giây qua ống thông tĩnh mạch ngoại biên hoặc trung ương và sau đó lọ thuốc được tráng bằng dung dịch NaCl 0,9% để tiêm hết. Khi tiêm dưới da, dung dịch hoàn nguyên được tiêm vào đùi (bên phải hoặc trái) hoặc bụng (bên phải hoặc trái). Nên thay đổi vị trí tiêm để việc tiêm thuốc đạt hiệu quả. Nếu có phản ứng tại chỗ sau khi tiêm VELCADE dưới da, có thể dùng dung dịch VELCADE nồng độ thấp (1 mg/mL thay cho 2,5 mg/mL) để tiêm dưới da, hoặc đổi sang dùng đường tiêm tĩnh mạch. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** VELCADE được chống chỉ định ở bệnh nhân: Mẫn cảm với bortezomib, boron hoặc mannitol. Đã có những trường hợp tử vong khi vô ý tiêm VELCADE vào khoang dưới nhện của tủy sống. VELCADE chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da,

CHỐNG CHỈ ĐỊNH TIÊM VELCADE VÀO KHOANG DƯỚI NHỆN CỦA TỦY SỐNG. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

VELCADE nên được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị thuốc kháng ung thư. Nói chung, hồ sơ an toàn của bệnh nhân dùng VELCADE đơn trị liệu tương tự như ở bệnh nhân dùng VELCADE kết hợp với melphalan và prednison. **Bệnh thần kinh ngoại biên:** Điều trị VELCADE gây ra bệnh lý thần kinh ngoại biên (PN) mà chủ yếu là bệnh lý thần kinh cảm giác. Tuy nhiên, một vài trường hợp bệnh lý thần kinh vận động trầm trọng có hoặc không kèm theo bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên đã được báo cáo. Bệnh nhân đã có trước những triệu chứng (tê, đau hoặc cảm giác nóng bỏng tay hoặc chân) và/hoặc các dấu hiệu bệnh lý thần kinh ngoại biên trước đó có thể bệnh lý này sẽ bị nặng thêm (bao gồm cả $\geq$ mức độ 3) trong khi điều trị bằng VELCADE. Bệnh nhân nên được giám sát các triệu chứng bệnh lý thần kinh, như là cảm giác nóng bỏng, tăng cảm, giảm cảm giác, dị cảm, khó chịu, đau thần kinh hoặc suy nhược. Bệnh nhân với bệnh lý thần kinh ngoại biên mới xuất hiện hoặc nặng lên có thể cần thay đổi liều dùng, liệu trình dùng thuốc hay đường tiêm thuốc sang tiêm dưới da (xem Liều dùng và cách dùng). **Hạ huyết áp:** Trong các nghiên cứu đơn trị liệu pha 2 và 3 về đa u tủy, tỷ lệ hạ huyết áp (tư thế, thể đứng và những trường hợp hạ huyết áp khác không được nêu rõ) là 11%-12%. Các biến cố này được quan sát thấy trong suốt đợt điều trị. Nên thận trọng khi điều trị những bệnh nhân có tiền sử ngất, bệnh nhân dùng các thuốc được biết có liên quan với hạ huyết áp, và những bệnh nhân bị mất nước. **Rối loạn trên tim:** Sự xuất hiện cấp tính hoặc đợt kịch phát suy tim xung huyết, và/hoặc đợt mới giảm phân suất tống máu thất trái đã được báo cáo, kể cả các báo cáo ở những bệnh nhân có ít hoặc không có các yếu tố nguy cơ làm giảm phân suất tống máu thất trái. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao hoặc đang có bệnh tim. **Biến cố ở gan:** Hiếm có báo cáo về các trường hợp suy gan cấp ở bệnh nhân dùng cùng lúc nhiều loại thuốc và đang có những bệnh lý nghiêm trọng khác. Những biến cố khác tại gan được báo cáo là tăng các men gan, tăng bilirubin máu và viêm gan. Những thay đổi này có thể hồi phục khi ngừng sử dụng VELCADE. **Rối loạn ở phổi:** Hiếm có báo cáo về viêm phổi thâm nhiễm lan tỏa cấp tính do các tác nhân gây bệnh không xác định, như là viêm nhu mô phổi, viêm phổi mô kẽ, thâm nhiễm phổi và Hội chứng Suy hô hấp cấp (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) ở bệnh nhân dùng VELCADE. Một số biến cố này gây tử vong. Chụp X-quang phổi ban đầu được khuyến cáo. Nên chẩn đoán xác định nhanh chóng và tiến hành điều trị phù hợp nếu bệnh nhân có các triệu chứng ở phổi mới xuất hiện hoặc trở nên xấu hơn. Nên cân nhắc tỷ số lợi ích/nguy cơ trước khi tiếp tục điều trị với VELCADE. Trong 1 thử nghiệm lâm sàng, có hai bệnh nhân đã tử vong vì hội chứng

THÔNG TIN KÊ TOA

Giảm bạch cầu, Giảm bạch cầu trung tính, Giảm tiểu cầu. Rối loạn hệ tiêu hóa: Đau bụng, Đau bụng trên, Táo bón, Tiêu chảy, Buồn nôn, Nôn. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí tiêm: Suy nhược, Mệt mỏi, Sốt. Bệnh nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Bệnh Zona (Herpes zoster). Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm ngon miệng. Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: Đau ở chi. Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu, Đau dây thần kinh, Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên. Rối loạn tâm thần: Mất ngủ. Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở. Tác dụng ngoại ý với khác biệt > 10% trên tỷ lệ toàn bộ giữa các nhóm điều trị ở nghiên cứu pha 3 trên bệnh nhân đa u tủy tái phát so sánh VELCADE tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da, theo độ độc tính và sự ngừng điều trị. Rối loạn hệ tiêu hóa: Tiêu chảy (loại trừ nhiễm trùng), Đau bụng và đường tiêu hóa (loại trừ miệng và họng). Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm: Tình trạng suy nhược. Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Nhiễm trùng đường hô hấp trên. Rối loạn hệ thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên. Tác dụng ngoại ý xảy ra ở ≥10% bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân đa u tủy chưa điều trị dùng phác đồ VELCADE TTM kết hợp Melphalan và Prednisone. Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, Giảm bạch cầu trung tính, Thiếu máu, Giảm bạch cầu, Giảm tế bào lymphô. Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, Tiêu chảy, Nôn, Táo bón, Đau bụng trên. Rối loạn hệ thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, Đau dây thần kinh, Dị cảm. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm: Mệt mỏi, Suy nhược, Sốt. Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Bệnh Zona Herpes zoster. Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn. Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban. Rối loạn tâm thần: Mất ngủ. Tác dụng ngoại ý trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân u lympho tế bào mantle tái phát: Giảm bạch cầu trung tính, Thiếu máu, Giảm tiểu cầu, Sốt, Nôn, Buồn nôn, Thần kinh ngoại biên, Phát ban, Ngứa. Kinh nghiệm hậu mãi: Ít gặp: Tắc ruột; Hiếm gặp: Đông máu nội mạch rải rác, Nghẽn nhĩ - thất hoàn toàn, chèn ép tim, Đứt hai tai, Herpes ở mắt, bệnh lý thần kinh thị giác, mù, Viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ, viêm tụy cấp, Viêm não - màng não do herpes, sốc nhiễm trùng, Phù mạch, Bệnh lý não, Bệnh lý thần kinh thực vật, hội chứng bệnh não sau có thể phục hồi, Bệnh phổi thâm nhiễm lan tỏa cấp tính, Tăng áp lực động mạch phổi, Hội chứng Sweet. Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ; Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển; Hội chứng Steven-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. **Thông tin tiền lâm sàng:** VELCADE có thể có khả năng ảnh hưởng trên sự sinh sản ở cả nam và nữ. **Tính tương kỵ:** Sản phẩm này không được trộn với các thuốc khác ngoại trừ những thuốc được kể ra trong phần Hướng dẫn sử dụng. **HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày

sản xuất. VELCADE không chứa chất bảo quản kháng khuẩn. Khi được hoàn nguyên như hướng dẫn, VELCADE có thể lưu giữ ở 25°C (77°F). VELCADE sau khi hoàn nguyên nên được dùng trong vòng 8 giờ. Dung dịch được hoàn nguyên có thể được bảo quản cho đến 8 giờ trong lọ gốc hoặc trong ống tiêm. Tổng thời gian bảo quản dung dịch được hoàn nguyên không quá 8 giờ khi để ngoài ánh sáng trong nhà bình thường. **BẢO QUẢN:** không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C. Giữ thuốc trong hộp để tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em. Hướng dẫn sử dụng và xử lý và loại bỏ: Thận trọng sử dụng: VELCADE là chất chống ung thư. Thận trọng trong suốt quá trình bảo quản và pha chế. Nên sử dụng kỹ thuật tiết trùng thích hợp. Nên sử dụng găng tay và đồ bảo hộ để ngăn chặn tiếp xúc trực tiếp với da. Trên lâm sàng, kích ứng da tại chỗ được báo cáo khoảng 5% bệnh nhân, nhưng sự thoát mạch của VELCADE không liên quan đến tổn thương mao quản. Khi tiêm dưới da, thay đổi vị trí tiêm cho mỗi lần tiêm (bắp đùi hoặc bụng). Vị trí tiêm mới nên cách ít nhất một inch (2,54 cm) từ vị trí cũ và không bao giờ tiêm vào các khu vực đau, thâm tím, đỏ, hoặc cứng. Đã có những trường hợp tử vong khi vô ý tiêm VELCADE vào khoang dưới nhện của tủy sống. VELCADE chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da. **KHÔNG TIÊM VELCADE VÀO KHOANG DƯỚI NHỆN CỦA TỦY SỐNG.** Hoàn nguyên/ Pha chế để tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da: Nên sử dụng kỹ thuật vô trùng thích hợp. Chỉ hoàn nguyên thuốc với với dung dịch natri clorid 0,9%. Chế phẩm hoàn nguyên phải trong suốt, không màu. Nên kiểm tra bằng mắt xem chế phẩm để tiêm có các phần tử bất thường và sự đổi màu trước khi sử dụng lọ thuốc và dung dịch tiêm. Nếu có bất kỳ sự đổi màu và phần tử bất thường, chế phẩm đã hoàn nguyên không nên được sử dụng. Hoàn nguyên thuốc với các thể tích dung dịch natri clorid 0,9% khác nhau tùy theo đường tiêm thuốc. Nồng độ cuối cùng sau khi hoàn nguyên bortezomib VELCADE® cho tiêm dưới da (2,5mg/mL) lớn hơn nồng độ cuối cùng sau khi hoàn nguyên của bortezomib để tiêm tĩnh mạch (1mg/mL).

Bởi vì mỗi đường dùng thuốc có nồng độ hoàn nguyên khác nhau nên cần thận trọng khi tính toán thể tích thuốc được dùng. **Sản xuất bởi:** Pierre Fabre Medicament Production (PFMP), Aquitaine Pharm International, Avenue du Bearn, F- 64320 Idron, Pháp.

Xuất xưởng tại: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bỉ.

Đóng gói thứ cấp tại: Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte. Ltd; địa chỉ: 15 Changi North way #01-02, #02-02, #02-10 Singapore 498770.

Nhà nhập khẩu: Vimedimex Bình Dương, số 18L1-2 VSIP 2, đường số 3, KCN VSIP 2, Thủ Dầu Một, Bình Dương.

Handwritten signature and date: 25/10/2010