

17/UT/86

Important information for DOMIDE (Thalidomide) patients

Reading the following conditions before taking DOMIDE (Thalidomide)

I do understand Thalidomide can cause severe birth defects or death to an unborn baby

Thalidomide should never be used in women who are pregnant or who are breastfeeding while taking the drug

(FOR FEMALE PATIENTS) must use two other effective or highly effective methods of contraception from heterosexual sexual contact while taking thalidomide

(FOR MALE PATIENTS) must use condoms during sexual contact while taking the drug

Patients should be instructed that they are not permitted to donate blood while taking DOMIDE (Thalidomide)

I understand the drug is only for personal use

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 17/7/2014

Rx PRESCRIPTION DRUG



Thalidomide can cause severe birth defects or death to fetus

DOMIDE
thalidomide / capsules

50 mg
60 capsules

- > Active Ingredient:
Each capsule contains Thalidomide 50 mg
- > Indication:
Details please see package insert
- > Side Effect and Precautions:
See package insert

Manufactured by
TTY Biopharm Co., Ltd.
No. 838, Sec. 1, Chung-Hwa Rd., Chung-Li City, Taoyuan County, Taiwan, R.O.C.

CAREFULLY READ THE PACKAGE INSERT BEFORE USE

Quality specification: As per In-House

Storage: Store below 30°C, protecting from light

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

DOMIDE
thalidomide / capsules

Sm

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN



Thalidomide có thể gây khuyết tật hoặc chết thai nhi

DOMIDE
thalidomide / capsules

50 mg
60 viên nang
(6 vỉ x 10 viên)

Nhà sản xuất:
TTY Biopharm Co., Ltd.
No. 838, Sec. 1, Chung-Hwa Rd., Chung-Li City, Taoyuan County, ĐÀI LOAN

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG

Hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa Thalidomide 50 mg

Chỉ định: Liệu dưỡng, Chống chỉ định, Thận trọng, Cảnh giác và các thông tin khác. Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
TUYỆT ĐỐI KHÔNG DÙNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI!

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng

ĐÈ THUỐC XA TÂM TAY TRẺ EM
Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

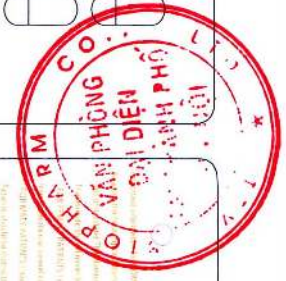
Lot No. / Số lô SX :
Mfg. Date/ NSX :
Exp. Date/ HD :
Reg. No./SDK :

Importer / DNNK :



Phân nội dung theo lịch sử thuốc

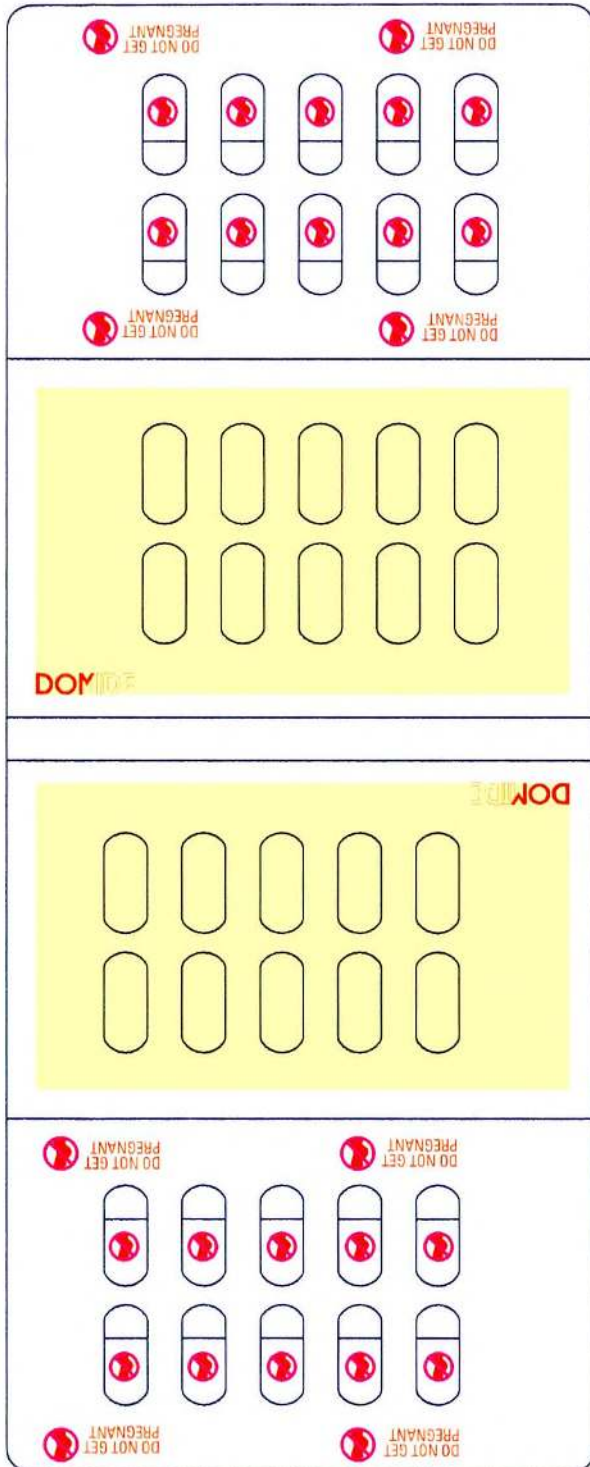
Thời kê kinh bào (mất 1)



MR



Thiet hi' ting thi²



WARNING
 Warning: severe, life-threatening human birth defects.
 If thalidomide is taken during pregnancy, it can cause severe birth defects or death to an unborn baby. Thalidomide should never be used by women who are pregnant or who could become pregnant while taking the drug. Even a single dose taken by a pregnant woman during her pregnancy can cause severe birth defects.
 Please see the following boxed warnings containing special information for prescribers, female patients, and male patients.

Before starting treatment, women of childbearing potential should have a pregnancy test (sensitivity of at least 50 mIU/mL). The test should be performed within the 24 hours prior to beginning thalidomide therapy. A prescription for thalidomide for a woman of childbearing potential must not be issued by the prescriber until a written report of a negative pregnancy test has been obtained by the prescriber. Once treatment has started, pregnancy testing should occur weekly during the first 4 weeks of use. Then pregnancy testing should be repeated at 4 weeks in women with regular menstrual cycles. If menstrual cycles are irregular, the pregnancy testing should occur every 2 weeks. Pregnancy testing and counseling should be performed if a patient misses her period or if there is any abnormality in menstrual bleeding.
 If pregnancy does occur during thalidomide treatment, thalidomide must be discontinued immediately.

FOR FEMALE PATIENTS
 (Thalidomide) is contraindicated in WOMEN of childbearing potential unless alternative therapies are considered inappropriate AND the patient MEETS ALL OF THE FOLLOWING CONDITIONS (i.e., she is essentially unable to become pregnant while on thalidomide therapy):

- she understands and can reliably carry out instructions
- she is capable of complying with the mandatory contraceptive measures, pregnancy testing, pregnancy and of exposing a fetus to the drug
- she has received both oral and written warnings of the hazards of taking thalidomide during pregnancy and of the need to use two reliable forms of contraception simultaneously, unless continuous abstinence from heterosexual sexual contact is the chosen method. Sexually mature women who have not undergone a hysterectomy or who have not been postmenopausal for at least 24 consecutive months are considered to be women of childbearing potential.
- she acknowledges, in writing, her understanding of these warnings and of the need for using two reliable methods of contraception for 4 weeks prior to beginning thalidomide therapy, during thalidomide therapy, and for 4 weeks after discontinuation of thalidomide therapy.
- she has had a negative pregnancy test with a sensitivity of at least 50 mIU/mL, within the 24 hours prior to beginning therapy.

If the patient is between 12 and 18 years of age, her parent or legal guardian must have read this material and agreed to ensure compliance with the above.

FOR MALE PATIENTS
 (Thalidomide) is contraindicated in sexually mature MALES unless the PATIENT MEETS ALL OF THE FOLLOWING CONDITIONS:

- he understands and can reliably carry out instructions
- he is capable of complying with the mandatory contraceptive measures that are appropriate for men
- he has received both oral and written warnings of the hazards of taking thalidomide and exposing a fetus to the drug
- he has received both oral and written warnings of the risk of possible contraception failure and of the presence of thalidomide in semen. He has been instructed that he must always use a latex condom during any sexual contact with women of childbearing potential, even if he has undergone a successful vasectomy. Sexually mature women who have not undergone a hysterectomy or who have not been postmenopausal for at least 24 consecutive months are considered to be women of childbearing potential.
- he acknowledges, in writing, his understanding of these warnings and of the need to use a latex condom during any sexual contact with women of childbearing potential, even if he has undergone a successful vasectomy. Sexually mature women who have not undergone a hysterectomy or who have not been postmenopausal for at least 24 consecutive months are considered to be women of childbearing potential.
- if the patient is between 12 and 18 years of age, his parent or legal guardian must have read this material and agreed to ensure compliance with the above.

Side effect
 (Thalidomide) is associated with drowsiness/somnolence, peripheral neuropathy, dizziness/orthostatic hypotension, neutropenia, hypersensitivity, bradycardia, and HIV viral load increase.

Rx PRESCRIPTION DRUG

Thalidomide can cause severe birth defects or death to fetus.

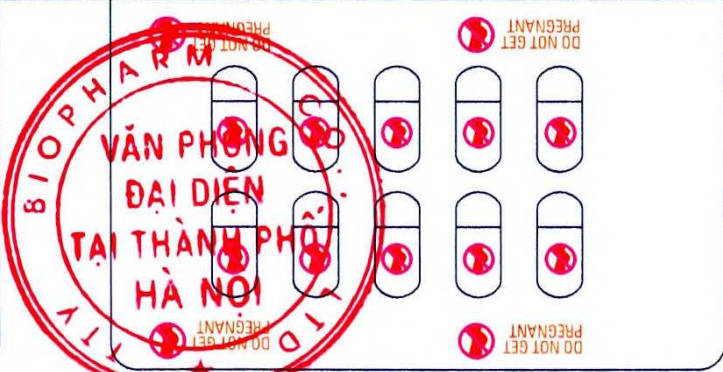
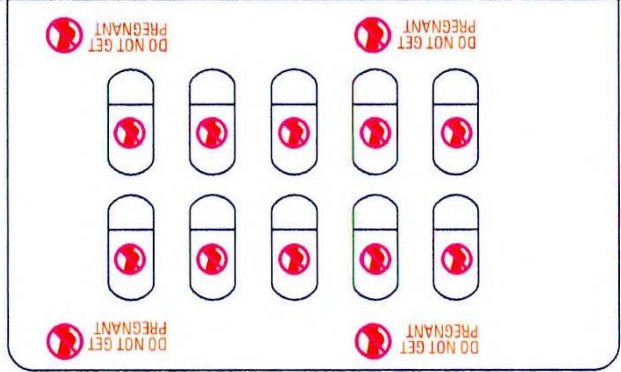
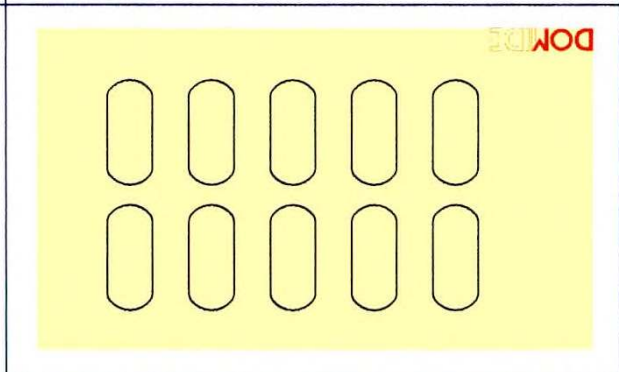
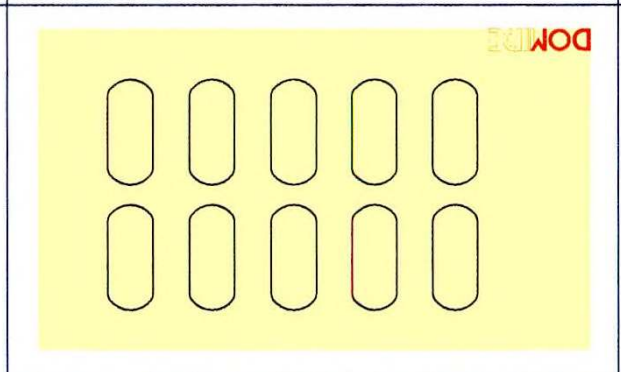
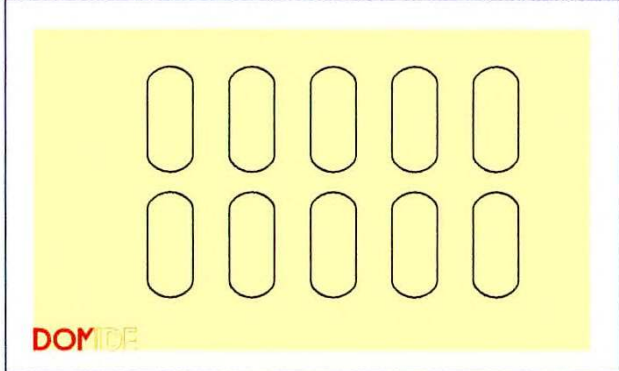
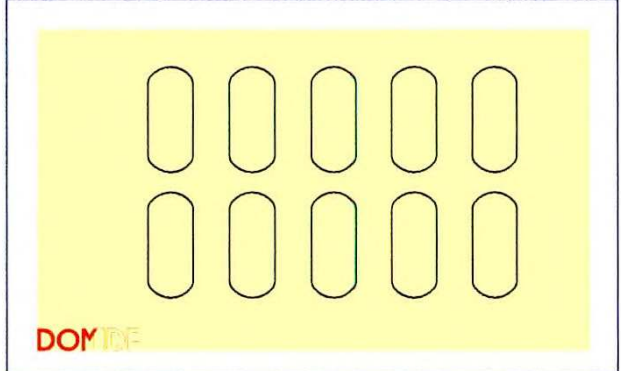
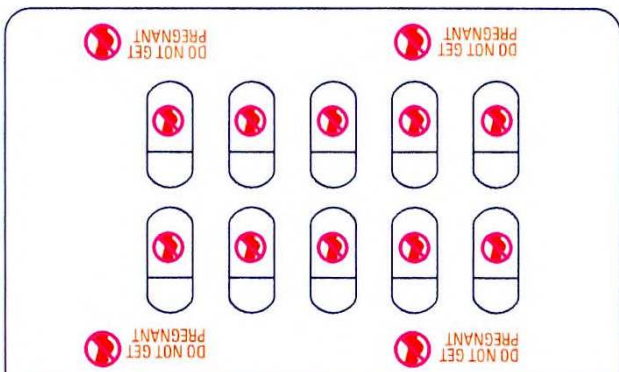
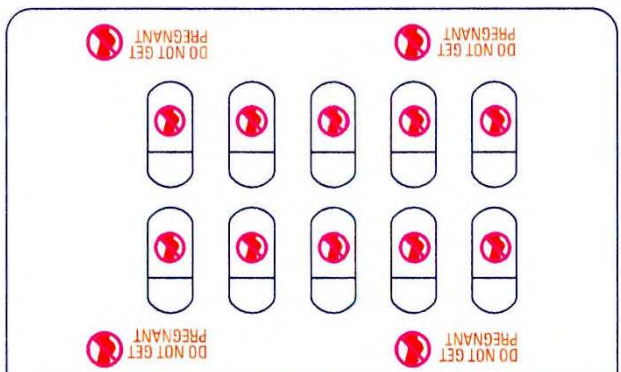
DOMIDE
 thalidomide / capsules

50 mg
60 capsules

- Active ingredient: Each capsule contains thalidomide 50 mg.
- Indication: Oral prescription drug.
- Dosage (180 and 90 capsules): See package insert.

Manufacturer:
 TTY Biopharm Co., Ltd.
 No. 101, St. 1, Quang Hoa St., Quang Trung, Hanoi, Vietnam. P.O. Box 1000

Handwritten signature



Phân nội dung theo lịch được thiết

WARNING

Warning: severe, life-threatening human birth defects

If thalidomide is taken during pregnancy, it can cause severe birth defects or death to an unborn baby. Thalidomide should never be used by women who are pregnant or who could become pregnant while taking the drug. Even a single dose taken by a pregnant woman during her pregnancy can cause severe birth defects.

Please see the following boxed warnings containing special information for prescribers, female patients, and male patients.

Before starting treatment, women of childbearing potential should have a pregnancy test (sensitivity of at least 50 mIU/mL). The test should be performed within the 24 hours prior to beginning thalidomide therapy. A prescription for thalidomide for a woman of childbearing potential must not be issued by the prescriber until a written report of a negative pregnancy test has been obtained by the prescriber.

Once treatment has started, pregnancy testing should occur weekly during the first 4 weeks of use, then pregnancy testing should be repeated at 4 weeks in women with regular menstrual cycles. If menstrual cycles are irregular, the pregnancy testing should occur every 2 weeks. Pregnancy testing and counseling should be performed if a patient misses her period or if there is any abnormality in menstrual bleeding.

If pregnancy does occur during thalidomide treatment, thalidomide must be discontinued immediately.

FOR FEMALE PATIENTS

(Thalidomide) is contraindicated in WOMEN of childbearing potential unless alternative therapies are considered inappropriate AND the patient MEETS ALL OF THE FOLLOWING CONDITIONS (i.e., she is essentially unable to become pregnant while on thalidomide therapy):

- she understands and can reliably carry out instructions
- she is capable of complying with the mandatory contraceptive measures, pregnancy testing
- she has received both oral and written warnings of the hazards of taking thalidomide during pregnancy and of exposing a fetus to the drug.
- she has received both oral and written warnings of the risk of possible contraception failure and of the need to use two reliable forms of contraception simultaneously, unless continuous abstinence from heterosexual sexual contact is the chosen method. Sexually mature women who have not undergone a hysterectomy or who have not been postmenopausal for at least 24 consecutive months are considered to be women of childbearing potential.
- she acknowledges, in writing, her understanding of these warnings and of the need for using two reliable methods of contraception for 4 weeks prior to beginning thalidomide therapy, during thalidomide therapy, and for 4 weeks after discontinuation of thalidomide therapy.
- she has had a negative pregnancy test with a sensitivity of at least 50 mIU/mL, within the 24 hours prior to beginning therapy.
- if the patient is between 12 and 18 years of age, her parent or legal guardian must have read this material and agreed to ensure compliance with the above.

FOR MALE PATIENTS

(Thalidomide) is contraindicated in sexually mature MALES unless the PATIENT MEETS ALL OF THE FOLLOWING CONDITIONS:

- he understands and can reliably carry out instructions.
- he is capable of complying with the mandatory contraceptive measures that are appropriate for men.
- he has received both oral and written warnings of the hazards of taking thalidomide and exposing a fetus to the drug.
- he has received both oral and written warnings of the risk of possible contraception failure and of the presence of thalidomide in semen. He has been instructed that he must always use a latex condom during any sexual contact with women of childbearing potential, even if he has undergone a successful vasectomy.
- he acknowledges, in writing, his understanding of these warnings and of the need to use a latex condom during any sexual contact with women of childbearing potential, even if he has undergone a successful vasectomy. Sexually mature women who have not undergone a hysterectomy or who have not been postmenopausal for at least 24 consecutive months are considered to be women of childbearing potential.
- if the patient is between 12 and 18 years of age, his parent or legal guardian must have read this material and agreed to ensure compliance with the above.

Side effect

(Thalidomide) is associated with drowsiness/somnolence, peripheral neuropathy, dizziness/orthostatic hypotension, neutropenia, Hypersensitivity, bradycardia, and HIV viral load increase.

Rx PRESCRIPTION DRUG



Thalidomide can cause severe birth defects or death to fetus.

DOMIDE
thalidomide / capsules

50 mg
60 capsules

> Active Ingredient :
Each capsule contains thalidomide 50 mg

> Indication :
Details please see package insert

> Side Effect and Precautions :
See package insert

Manufactured by:
TTY Biopharm Co., Ltd.
No. 838, Sec. 1, Chung-Hua Rd., Chung Li City, Taoyuan County, Taiwan, R.O.C.



Rx Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến thầy thuốc

DOMIDE viên nang 50 mg (Thalidomid)

【CẢNH GIÁC】

KHUYẾT TAI Ở THAI NHI NGHIÊM TRỌNG. ĐE DỌA TÍNH MẠNG

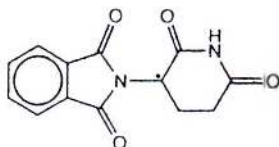
Nếu dùng thalidomid trong thai kỳ, thuốc có thể gây khuyết tật nghiêm trọng hoặc chết thai nhi. Không bao giờ sử dụng Thalidomid ở phụ nữ có thai hoặc sẽ có thai khi đang dùng thuốc. Ngay cả khi chỉ dùng một liều cho thai phụ cũng có thể gây khuyết tật nghiêm trọng cho thai nhi.

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nữ/nam phải đọc và kỹ vận ban đồng ý dùng DOMIDE và phải tuân theo hướng dẫn của thầy thuốc. Khi đã bắt đầu điều trị, nếu bạn không thể hoặc không muốn thực hiện theo các hướng dẫn, bạn phải ngưng dùng DOMIDE và thông báo cho thầy thuốc.

【MÔ TẢ】

Mỗi viên nang DOMIDE chứa 50mg hoạt chất, thalidomid. Hình thức viên nang cứng, thân trắng nắp màu cam.

Thalidomid, α -(N-phthalimido) glutarimid, là một tác nhân điều biến miễn dịch. Công thức hóa học là $C_{15}H_{11}N_2O_4$, khối lượng phân tử là 258,2. Số CAS của thalidomid là 50-35-1.



* Carbon bất đối xứng

Thalidomid là bột màu trắng đến trắng ngà, tan trong dimethyl sulfoxid ở 25°C, ít tan trong nước và cồn etylic. Nhóm glutarimid chứa một carbon bất đối xứng, do đó có thể tồn tại một trong hai dạng đồng phân quang học có hoạt tính S(-) hoặc R(+). DOMIDE (thalidomid) là một hỗn hợp của cả 2 dạng S(-) và R(+), với tỷ lệ bằng nhau, vì vậy góc quay cực là 0.

Thalidomid được làm dạng viên nang 50 mg, dùng uống.

【Tà được】

Cellulose vi tinh thể; Lactose Monohydrat; Lactose phun sấy; Tinh bột ngô; Silicon dioxyd; Acid Stearic; Magnesi stearat.

【DƯỢC LÝ LÂM SÀNG】

Cơ chế tác động

Cơ chế tác động của thalidomid chưa được biết rõ. Thalidomid có tính chất điều biến miễn dịch, chống viêm và chống tạo mạch. Các số liệu nghiên cứu *in vitro* và nghiên cứu lâm sàng cho thấy tác dụng miễn dịch của hợp chất này thay đổi nhiều dưới các điều kiện khác nhau, nhưng có liên hệ đến sự ức chế sản xuất yếu tố hoại tử khối u TNF- α và giảm các phân tử dính kết trên bề mặt tế bào có chọn lọc liên quan đến sự di chuyển bạch cầu. Ví dụ, dùng thalidomid được báo cáo là làm giảm lượng TNF- α tuần hoàn ở các bệnh nhân bị u phong quang đỏ (ENL), tuy nhiên, nó làm tăng TNF- α huyết tương ở các bệnh nhân dương tính HIV. Các tính chất điều biến miễn dịch và kháng viêm khác của thalidomid có thể bao gồm ức chế tổng hợp prostaglandin liên quan đến đại thực bào, điều biến sự sản xuất interleukin-10 và interleukin-12 bởi các tế bào đơn nhân ở máu ngoại biên. Dùng thalidomid điều trị bệnh nhân đa u tủy làm tăng số lượng tế bào NK tuần hoàn, tăng nồng độ huyết tương của interleukin-2 và interferon-gamma. Thalidomid ức chế sự tạo mạch ở mô hình nuôi cấy động mạch nhau thai người *in vitro*. Quá trình tạo mạch bị ức chế bởi thalidomid có thể bao gồm sự sinh sản các tế bào nội mô.

【Dược động học và chuyển hóa thuốc】

Hấp thu:

Chưa có sinh khả dụng tuyệt đối của thalidomid ở người do tính tan yếu trong nước.

Trong các nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh và người bị bệnh Hansen, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) là 2,9 đến 5,7 giờ, cho thấy thalidomid được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Mức độ hấp thu (xác định bằng vùng dưới đường cong nồng độ [AUC]) tỷ lệ với liều dùng ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh (C_{max}) tăng ít hơn tỷ lệ tăng liều dùng. Nồng độ C_{max} tăng ít hơn tỷ lệ tăng liều dùng, cùng với tăng giá trị T_{max} , cho thấy tính tan yếu của thalidomid trong nước có thể làm cản trở tốc độ hấp thu (xem bảng 1). Dùng thalidomid đồng thời với một bữa ăn giàu chất béo làm thay đổi nhẹ (<10%) giá trị AUC và C_{max} ; tuy nhiên, nó làm tăng T_{max} đến khoảng 6 giờ.

Bảng 1: Các thông số được động học trung bình của Thalidomid

Nhóm người /Liều đơn	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (giờ)	Thời gian bán hủy (giờ)
Người khỏe mạnh (n=14)				
50 mg	4,9 (16%)	0,62 (52%)	2,9 (66%)	5,52 (37%)
200 mg	18,9 (17%)	1,76 (30%)	3,5 (57%)	5,53 (25%)
400 mg	36,4 (26%)	2,82 (28%)	4,3 (37%)	7,29 (36%)
Bệnh nhân bệnh Hansen (n=6)				
400 mg	46,4 (44,1%)	3,44 (52,6%)	5,7 (27%)	6,86 (17%)

Phân bố:

Trong huyết tương người, gắn kết protein trung bình là 55% và 66%, tương ứng với (+)-(R)- và (-)-(S)-thalidomid. Nghiên cứu dược động học thalidomid ở các bệnh nhân nam dương tính HIV dùng thalidomid 100 mg/ngày, thalidomid được tìm thấy trong tinh dịch.

Chuyển hóa:

Hiện tại, đường chuyển hóa chính xác của thalidomid ở người chưa được biết. Bản thân Thalidomid không được chuyển hóa nhiều ở gan, nhưng dường như bị thủy phân không có enzym trong huyết tương tạo thành nhiều sản phẩm. Trong một nghiên cứu lặp lại dùng thalidomid 200 mg cho 10 nữ khỏe mạnh trong 18 ngày, dược động học của thalidomid tương tự nhau vào ngày đầu và ngày cuối dùng thuốc. Điều này cho thấy thalidomid không tạo ra hoặc ức chế sự chuyển hóa của chính nó.

Thải trừ

Như đã nêu trong bảng 1, thời gian bán hủy trung bình khoảng 5 đến 7 giờ sau khi uống liều đơn và không thay đổi khi uống nhiều liều. Như đã nêu trong phần chuyển hóa, hiện nay đường chuyển hóa chính xác của thalidomid chưa được biết. Bản thân Thalidomid có độ thanh thải qua thận 1,15 mL/phút, dưới 0.7% liều dùng được bài tiết ra nước tiểu ở dạng không đổi. Sau khi dùng liều đơn, không tìm thấy thalidomid trong nước tiểu sau 48 giờ. Mặc dầu thalidomid được thủy phân thành một số chất chuyển hóa, chỉ một lượng rất nhỏ (0,02% liều dùng) 4-OH-thalidomid được tìm thấy trong nước tiểu sau khi dùng thuốc 12 đến 24 giờ.

Số liệu dược động học ở các nhóm người đặc biệt

Người dương tính HIV: Không có sự khác biệt đáng kể về các thông số dược động học giữa người khỏe mạnh và người dương tính HIV sau khi dùng một liều thalidomid.

Bệnh nhân bệnh Hansen: Phân tích số liệu của một nghiên cứu nhỏ ở bệnh nhân Hansen cho thấy các bệnh nhân này tăng sinh khả dụng của thalidomid so với người khỏe mạnh. Phản ánh tăng cả AUC và C_{max} . (xem bảng 1). Chưa biết tầm quan trọng của sự tăng này trên lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận: Dược động học của thalidomid ở các bệnh nhân suy thận chưa được xác định. Trong một nghiên cứu trên 6 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, dùng thalidomid (200 mg/ngày) vào một ngày có lọc máu và một ngày không lọc máu. So sánh nồng độ-thời gian vào ngày không lọc máu và ngày có lọc máu, lấy mẫu máu sau khi dùng thuốc ít nhất là 10 giờ, cho thấy độ thanh thải toàn phần trung bình tăng lên 2,5 lần khi lọc máu.

Đo lọc máu được tiến hành 10 giờ sau khi dùng thuốc, đường cong nồng độ-thời gian không có sự khác biệt quan trọng về mặt thống kê vào các ngày bệnh nhân có hoặc không có lọc máu. Vì vậy, không cần thiết điều chỉnh liều dùng đối với bệnh nhân suy thận phải lọc máu.

Bệnh nhân bệnh gan: Dược động học của thalidomid ở bệnh nhân suy gan chưa được xác định.

Tuổi: Phân tích số liệu từ các nghiên cứu dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bệnh Hansen ở độ tuổi từ 20 đến 69 không thấy có thay đổi nào liên quan đến tuổi tác.

Bệnh nhi: Không có số liệu dược động học cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Giới tính: Chưa có tiến hành thử nghiệm so sánh ảnh hưởng của giới tính đến dược động học của thalidomid. Các số liệu dược động học của thalidomid không thấy có sự khác biệt nào về giới tính trên các giá trị dược động học.

Chủng tộc: Chưa có nghiên cứu về sự khác biệt dược động học do chủng tộc.

[CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG]

Bệnh đa u tủy mới chẩn đoán

Hiệu quả của thalidomid ở bệnh đa u tủy đã được chứng minh ở một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên trên 207 bệnh nhân mới chẩn đoán. Các bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán ở nghiên cứu ngẫu nhiên này được dùng thalidomid với dexamethason (Thal + Dex; N = 103) so với chỉ dùng dexamethason (Dex; N=104). Liều dùng thalidomid là 200 mg/ngày và dexamethason là 40 mg/1 lần/ngày vào ngày 1-4, 9-12, và 17-20 mỗi 28 ngày. Mỗi nhóm được điều trị 4 chu kỳ 28 ngày.

Đặc điểm dân số và đặc điểm bệnh được tóm tắt trong bảng 2 và 3. Tỷ lệ đáp ứng là thời điểm cuối. Tỷ lệ đáp ứng dựa trên sự xác định M-protein trong nước tiểu và huyết thanh cao hơn đáng kể ở nhóm dùng phối hợp (51.5% so với 35,6% ở nhóm chỉ dùng dexamethason).

Bảng 2: Đặc điểm dân số của bệnh nhân

Đặc điểm	Thal + Dex (N = 103)	Dex (N=104)
Tuổi (năm)		
Trung bình	65	68
Độ tuổi	37-83	38-83
Giới tính ¹		
Nam	53 (51%)	61 (59%)
Nữ	50 (49%)	42 (40%)
Chủng tộc ²		
Da trắng	90 (87%)	90 (87%)
Da đen	11 (11%)	11 (11%)
Khác	1 (1%)	2 (2%)

- Mất thông tin của 1 bệnh nhân ở nhóm Dex
- Mất thông tin của 1 bệnh nhân ở mỗi nhóm

Bảng 3: Đặc điểm bệnh ban đầu

Đặc điểm	Thal + Dex (N = 103)	Dex (N=104)
Giai đoạn (Duric-Salmon), N(%) ¹		
I	14 (13,6%)	17 (16,3%)
II	47 (45,6%)	44 (42,3%)
III	41 (39,8%)	43 (41,3%)
Loại Immunoglobulin, N(%) ²		
IgA	21 (20,4%)	22 (21,2%)
IgG	63 (61,2%)	60 (57,7%)
IgM	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Hai dòng	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Tổn thương		
Không có	28 (27,1%)	14 (13,5%)
1-3 tổn thương	24 (23,3%)	19 (18,3%)
> 3 tổn thương	34 (33,0%)	41 (39,4%)
Chuẩn nhẹ huyết thanh ⁴		

Kappa	59 (57,3%)	53 (51,0%)
Lamba	28 (27,2%)	40 (38,5%)

- Mất thông tin 1 bệnh nhân trong nhóm Thal + Dex
- Mất thông tin 19 bệnh nhân trong nhóm Thal + Dex arm và 20 bệnh nhân trong nhóm Dex
- Mất thông tin 17 bệnh nhân trong nhóm Thal + Dex arm và 30 bệnh nhân trong nhóm Dex
- Mất thông tin 16 bệnh nhân trong nhóm Thal + Dex và 11 bệnh nhân trong nhóm Dex

U nhong quầng đỏ (ENL)

Các số liệu ban đầu chứng minh hiệu quả của thalidomid trong điều trị các biểu hiện da bị ENL mức độ trung bình đến nặng được trích từ y văn và từ một nghiên cứu xét lại trên 102 bệnh nhân điều trị tại dịch vụ y tế công ở Mỹ.

Hai thử nghiệm có kiểm soát, ngẫu nhiên, mù đôi đã báo cáo đáp ứng trên da sau đợt điều trị 7 ngày 100 mg thalidomid (4 lần/ngày). Liều dùng thấp hơn ở các bệnh nhân dưới 50 kg.

Bảng 4: Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, mù đôi dùng Thalidomid ở bệnh nhân ENL: Đáp ứng trên da

Tham khảo	Số bệnh nhân	Số đợt điều trị*	Tỷ lệ đáp ứng**	
			Thalidomid	Aspirin
Iyer et al. Bull World Health Organization	92	204	75%	25%
Sheskin et al. Int J Lep 1969; 37:135	52	173	66%	10%

* Bệnh nhân có tổn thương da

** Iyer: đáp ứng hoàn toàn hoặc biến mất tổn thương

** Sheskin: Cải thiện hoàn toàn + cải thiện tốt (nghĩa là cải thiện >50%)

Waters đã báo cáo kết quả của 2 nghiên cứu, cả hai đều là nghiên cứu chéo có kiểm soát với giả dược, ngẫu nhiên, mù đôi ở tổng cộng 10 bệnh nhân phụ thuộc steroid nhập viện với bệnh ENL mạn được điều trị bằng 100 mg thalidomid hay giả dược (3 lần/ngày). Tất cả bệnh nhân dùng dùng dapson. Điểm cuối là giảm được liều dùng steroid hàng tuần.

Bảng 5: Nghiên cứu có kiểm soát, mù đôi ở các bệnh nhân ENL dùng thalidomid: Giảm liều dùng steroid

Tham khảo	Thời gian điều trị	Số bệnh nhân	Số đáp ứng	
			Thalidomid	Giả dược
Waters	4 tuần	8	4/5	0/4
Lep Rev 1971; 42: 26	6 tuần (chéo)	9	8/8	1/8

Các số liệu về hiệu quả của thalidomid dùng dự phòng tái phát ENL trích từ một đánh giá xét lại trên 102 bệnh nhân được điều trị dưới sự bảo trợ của dịch vụ y tế công tại Mỹ. Những bệnh nhân ENL được kiểm soát bằng thalidomid bị tái phát sau khi ngưng thuốc đều chuyển giảm khi dùng thuốc trở lại.

Hai mươi bệnh nhân Mỹ tuổi từ 11 đến 17 được điều trị bằng thalidomid 100 mg/ngày. Tỷ lệ đáp ứng và tính an toàn tương tự với người lớn.

Báo cáo của ba mươi hai nghiên cứu khác gồm hơn 1600 bệnh nhân đã được điều trị thành công các biểu hiện trên da của bệnh ENL ở mức độ trung bình và nặng với thalidomid.

[CHỈ ĐỊNH]

Bệnh đa u tủy:

- DOMIDE phối hợp với melphalan và prednisolon được chỉ định điều trị các bệnh nhân đa u tủy ≥ 65 tuổi chưa qua điều trị hoặc không đủ tiêu chuẩn để hóa trị liệu cao.
- DOMIDE phối hợp với dexamethason được chỉ định điều trị trước khi hóa trị liệu cao ở bệnh nhân đa u tủy chưa điều trị.
- Hiệu quả của thalidomid khi sử dụng phối hợp với dexamethason dựa trên tỷ lệ đáp ứng. Không có các nghiên cứu có kiểm soát chứng minh khả năng tăng thời gian sống.

Bệnh u nhong quầng đỏ (ENL):

- DOMIDE được chỉ định điều trị cấp tính các biểu hiện trên da mức độ trung bình và nặng của bệnh ENL.

- DOMIDE: không được chỉ định dùng đơn trị liệu cho bệnh ENL khi bị viêm thần kinh mức độ trung bình và nặng.
- DOMIDE: cũng được chỉ định điều trị duy trì để dự phòng và giảm các biểu hiện trên da của bệnh ENL tái phát.

[CHỐNG CHỈ ĐỊNH]

Có thai: Loại X

Do khả năng gây quái thai đã biết trên người, ngay cả khi chỉ dùng một liều, thalidomid có chống chỉ định ở phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng có thai. Khi không có biện pháp điều trị thay thế, phụ nữ có khả năng có thai cũng có thể được điều trị bằng thalidomid với các thận trọng đầy đủ để tránh mang thai. Phụ nữ phải cam kết hoặc kiêng quan hệ tình dục khác giới liên tục, hoặc sử dụng hai biện pháp tránh thai đáng tin cậy, bao gồm ít nhất một phương pháp hiệu quả cao (ví dụ, đặt vòng, tránh thai hormon, thắt ống, hoặc cắt ống dẫn tinh), bắt đầu 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng thalidomid, trong suốt quá trình điều trị bằng thalidomid, và tiếp tục 4 tuần sau khi ngưng điều trị bằng thalidomid. Nếu có chống chỉ định tránh thai bằng hormon hoặc đặt vòng, có thể sử dụng hai biện pháp hiệu quả cao khác.

Phụ nữ có khả năng có thai trước khi điều trị bằng thalidomid phải thử nghiệm xem đã có thai chưa (độ nhạy ít nhất 50mIU/ml), không được kê đơn thuốc này cho đến khi nhận được báo cáo thử nghiệm có thai âm tính. Nên thực hiện thử nghiệm 24 giờ trước khi bắt đầu điều trị bằng thalidomid và mỗi 4 tuần với phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt bình thường hoặc mỗi 2 tuần với phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt không bình thường. Phải kiểm tra có thai và tư vấn nếu bệnh nhân quên chu kỳ hoặc có bất thường về xuất huyết kinh nguyệt. Nếu có thai trong khi điều trị bằng thalidomid, phải ngưng dùng thalidomid ngay. Trong những trường hợp này, nên chuyển bệnh nhân đến bác sĩ sản phụ khoa có kinh nghiệm về độc tính với sự sinh sản để đánh giá và tư vấn.

Do thalidomid hiện diện trong tinh dịch của bệnh nhân dùng thuốc, nam giới khi dùng thalidomid phải luôn luôn sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục với bất cứ phụ nữ nào có khả năng sinh sản. Nguy cơ với thai nhi từ tinh dịch của nam giới chưa được biết.

Thalidomid có chống chỉ định ở các bệnh nhân mẫn cảm với thuốc hoặc các thành phần khác của thuốc.

[CẢNH GIÁC]

Khuyết tật thai nhi:

Thalidomid có thể gây khuyết tật thai nhi nghiêm trọng ở người. Nên hướng dẫn bệnh nhân chỉ dùng thalidomid khi được kê đơn và không chia sẻ thalidomid với bất kỳ ai khác. Do thalidomid hiện diện trong tinh dịch của nam giới dùng thuốc, nam giới dùng thuốc phải luôn luôn dùng bao cao su khi có quan hệ tình dục với bất cứ phụ nữ nào có khả năng sinh sản. Nguy cơ với thai nhi từ tinh dịch của nam giới chưa được biết.

Vấn đề huyết khối:

Sử dụng thalidomid ở bệnh đa u tủy làm tăng nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch, như là nghẽn tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch máu phổi. Nguy cơ này tăng lên đáng kể khi dùng thalidomid phối hợp các thuốc hóa trị chuẩn kê ca dexamethason. Trong một nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ bị huyết khối tĩnh mạch là 22,5% ở các bệnh nhân dùng thalidomid phối hợp với dexamethason so với 4,9% ở các bệnh nhân chỉ dùng dexamethason (p=0.002). Bệnh nhân và thầy thuốc được khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh huyết khối. Nên hướng dẫn bệnh nhân tìm sự trợ giúp y tế nếu có các vấn đề như thở ngắn, đau ngực, phù tay hoặc chân. Các số liệu cho thấy các bệnh nhân phù hợp có thể có lợi khi được điều trị dự phòng đồng thời với thuốc chống đông hoặc aspirin.

Buồn ngủ và ngủ gật:

Thalidomid thường gây buồn ngủ và ngủ gật. Nên hướng dẫn bệnh nhân tránh các tình huống mà buồn ngủ gây sự cố, và không dùng các thuốc khác có thể gây buồn ngủ nếu không có lời khuyên của thầy thuốc. Nên khuyến cáo bệnh nhân về việc có thể bị giảm khả năng thể chất và tinh thần cần thiết để làm các công việc nguy hiểm, như là lái xe hoặc vận hành các máy móc phức tạp hoặc nguy hiểm.

Bệnh thần kinh ngoại biên:

Thalidomid được biết có thể gây tổn thương thần kinh lâu dài. Bệnh thần kinh ngoại biên là một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị bằng thalidomid không phục hồi, có thể bị nặng. Bệnh thần kinh ngoại biên thường xảy ra khi dùng lâu dài trong nhiều tháng; tuy nhiên, cũng có

báo cáo về trường hợp khi dùng thời gian ngắn. Không rõ sự liên hệ với tích lũy liều dùng. Các triệu chứng đôi khi xảy ra khi đã ngưng điều trị bằng thalidomid, có thể bắt đầu hoặc không bắt.

Vài báo cáo về bệnh thần kinh khi điều trị ENL mặc dầu thời gian điều trị dài. Tuy nhiên, khó phân biệt bệnh thần kinh do thalidomid với bệnh thần kinh thường gặp ở bệnh Hansen, nên khó xác định chính xác tỷ lệ bệnh thần kinh do thalidomid ở các bệnh nhân ENL điều trị bằng thalidomid.

Các bệnh nhân nên được kiểm tra hàng tháng trong 3 tháng đầu điều trị bằng thalidomid để thấy thuốc có thể phát hiện sớm các dấu hiệu của bệnh thần kinh, bao gồm run, đau nhói hoặc đau bàn tay và bàn chân. Sau đó bệnh nhân nên được đánh giá định kỳ trong suốt quá trình điều trị. Bệnh nhân nên được tư vấn thường xuyên, hỏi bệnh, đánh giá các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại biên. Nên cân nhắc kiểm tra điện sinh lý, gồm có đo cường độ tác động của thần kinh cảm giác lúc ban đầu và mỗi 6 tháng sau để phát hiện bệnh thần kinh không có triệu chứng. Nếu có bệnh thần kinh do thuốc, nên ngưng dùng thalidomid ngay để tránh làm tổn thương thêm. Thông thường, chỉ nên dùng lại thalidomid khi bệnh thần kinh trở về trạng thái ban đầu. Nên tránh dùng các thuốc có ảnh hưởng đến bệnh thần kinh khi điều trị cho bệnh nhân dùng thalidomid.

Chóng mặt và hạ huyết áp tư thế:

Nên khuyến cáo bệnh nhân về thalidomid có thể gây chóng mặt và hạ huyết áp tư thế, vì thế, bệnh nhân nên ngồi thẳng trong vài phút trước khi đứng lên từ tư thế nằm nghiêng.

Thiếu bạch cầu trung tính:

Giảm bạch cầu kể cả bạch cầu trung tính đã được báo cáo khi sử dụng thalidomid trên lâm sàng. Không nên bắt đầu điều trị khi lượng bạch cầu trung tính (ANC) dưới 750/mm³. Nên kiểm soát công thức máu và các thay đổi định kỳ, đặc biệt ở các bệnh nhân có khuynh hướng thiếu bạch cầu trung tính, như là các bệnh nhân dương tính HIV. Nếu ANC giảm xuống dưới 750/mm³ khi đang điều trị, nên đánh giá lại chế độ dùng thuốc cho bệnh nhân, và nếu tình trạng thiếu bạch cầu trung tính kéo dài, nên cân nhắc ngưng dùng thalidomid.

Tăng lượng virus HIV:

Một nghiên cứu có kiểm soát giá được, ngẫu nhiên với thalidomid ở bệnh nhân dương tính HIV, mức độ RNA HIV trong huyết tương tăng lên (mức biến đổi trung bình = 0,42 log₁₀ copy/ml, p = 0,04 so với giả dược). Khuynh hướng tương tự cũng được quan sát ở một nghiên cứu thử hai tiến hành ở các bệnh nhân dương tính HIV. Tầm quan trọng của sự tăng này trong lâm sàng chưa được biết. Cả hai nghiên cứu được tiến hành trước khi điều trị bằng thuốc kháng virus hiệu quả cao. Trước khi tầm quan trọng trên lâm sàng của phát hiện này được biết rõ, nên kiểm tra lượng virus sau tháng thứ nhất và tháng thứ ba điều trị và mỗi ba tháng sau đó.

[THẬN TRỌNG]

Tổng quát:

Chỉ có thalidomid dùng đường uống được biết là gây khuyết tật thai nhi. Hiện tại không có số liệu về sự hấp thu qua da hoặc hít thalidomid ở phụ nữ có khả năng mang thai, và cũng không biết những tiếp xúc này có gây khuyết tật thai nhi hay không. Nên hướng dẫn bệnh nhân không mở viên nang thalidomid và bao quản viên trong vì cho đến khi uống. Nếu tiếp xúc với viên nang thalidomid không nguyên vẹn hoặc bột trong viên, nên rửa vùng da tiếp xúc với xà phòng và nước.

Thalidomid hiện diện trong huyết thanh và tinh dịch của bệnh nhân dùng thalidomid. Nếu nhân viên y tế hoặc những người săn sóc khác tiếp xúc với dịch cơ thể của bệnh nhân dùng thalidomid, nên thận trọng, như là đeo găng tay để tránh da tiếp xúc với thalidomid hoặc vùng tiếp xúc nên được rửa bằng xà phòng và nước.

Tăng cảm:

Tăng cảm với thalidomid đã được báo cáo. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm nổi dát sần đỏ, có thể kèm sốt, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, và nếu bị nặng có thể cần ngưng điều trị. Nếu phản ứng lại xảy ra khi dùng lại thuốc, nên ngưng dùng thalidomid.

Nhịp tim chậm:

Nhịp tim chậm liên quan thalidomid đã được báo cáo. Một số trường hợp nhịp tim chậm đã được báo cáo, vài trường hợp cần can thiệp y tế. Tầm quan trọng về lâm sàng và nguyên do nhịp tim chậm ở các bệnh nhân điều trị bằng thalidomid chưa được biết.

Hội chứng Steven-Johnson và hoại tử da có độc:

Các phản ứng da nghiêm trọng kể cả hội chứng Steven-Johnson và hoại tử da có độc, có thể tử vong, đã được báo cáo. Nên ngưng dùng

thalidomid nếu bị mẩn đỏ trên da và chỉ dùng lại khi đã có danh giá lâm sàng thích hợp. Nếu mẩn đỏ bị tróc vảy, xuất huyết hoặc bị phỏng hoặc nếu nghi ngờ triệu chứng Steven-Johnson hoặc hoại tử da có độc, không nên dùng lại thalidomid.

Động kinh:

Mặc dầu không được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trước khi đưa thuốc ra thị trường, nhưng có các báo cáo về tình trạng động kinh bao gồm các cơn co giật mạnh khi dùng thuốc trên lâm sàng sau khi thuốc đã được chấp thuận sử dụng. Do các sự kiện này được báo cáo tự nguyện, không biết rõ số lượng bệnh nhân, nên không đánh giá được tần suất xuất hiện. Hầu hết các bệnh nhân này đã có tổ bầm với động kinh, cho đến hiện nay không biết rõ có phải thalidomid có ảnh hưởng đến nguyên nhân gây động kinh hay không. Khi điều trị bằng thalidomid, bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc các yếu tố nguy cơ dẫn đến động kinh cần phải được theo dõi cẩn thận về các thay đổi lâm sàng có thể gây động kinh cấp tính.

Thông tin cho bệnh nhân:

Nên hướng dẫn cho bệnh nhân về khả năng gây quái thai của thalidomid và những thận trọng cần thiết để loại trừ khả năng phơi nhiễm thai nhi như là làm vãn bán đồng ý và các cảnh báo trong toa thuốc này. Nên hướng dẫn bệnh nhân chỉ dùng thalidomid theo sự kê đơn của thầy thuốc và tuân theo tất cả các điều khoản trong vãn bán đồng ý.

Nên hướng dẫn bệnh nhân không mở viên nang và giữ viên trong vỉ thuốc cho đến khi uống.

Nên hướng dẫn bệnh nhân không nên chia thuốc cho bất cứ ai.

Nên hướng dẫn bệnh nhân là thalidomid thường gây buồn ngủ và ngủ gật. Bệnh nhân nên tránh các tình huống mà buồn ngủ có thể gây sự cố và không dùng các thuốc khác có thể gây buồn ngủ nếu không có lời khuyên của thầy thuốc. Nên khuyến cáo bệnh nhân về việc khả năng thể chất và tâm thần có thể bị giảm ảnh hưởng đến việc thực hiện các thao tác nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành các máy móc phức tạp. Nên hướng dẫn bệnh nhân là thalidomid có thể gây tăng buồn ngủ khi uống rượu.

Nên hướng dẫn bệnh nhân là thalidomid có thể gây bệnh thần kinh ngoại biên với dấu hiệu khởi đầu là run, đau nhói hoặc đau hoặc cảm giác nóng rát ở bàn chân hoặc bàn tay. Và bệnh nhân nên báo cáo các chứng hiện tượng này ngay cho thầy thuốc kê đơn.

Nên hướng dẫn cho bệnh nhân là thalidomid có thể gây chóng mặt và hạ huyết áp tư thế, và vì thế, bệnh nhân nên ngồi thẳng trong vài phút trước khi đứng dậy từ vị trí nằm nghiêng.

Nên hướng dẫn bệnh nhân không hiến máu khi đang dùng thalidomid. Hơn nữa nam bệnh nhân tuyệt đối không được phép hiến tinh trùng khi đang dùng thalidomid.

Nên hướng dẫn bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh huyết khối và tìm sự trợ giúp y tế nếu bị các triệu chứng như là thờ ngán, đau ngực, hoặc phù cánh tay, chân.

Không dung nạp lactose:

Viên nang chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm như không dung nạp galactose, thiếu l.app lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Các xét nghiệm:

Nét nghiệm có thai:

Phụ nữ có khả năng có thai trước khi điều trị bằng thalidomid phải thử nghiệm xem đã có thai chưa (độ nhạy ít nhất 50mIU/ml), không được kê đơn thuốc này cho đến khi nhận được báo cáo thử nghiệm có thai âm tính. Nên thực hiện thử nghiệm 24 giờ trước khi bắt đầu điều trị bằng thalidomid và mỗi 4 tuần với phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt bình thường hoặc mỗi 2 tuần với phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt không bình thường. Phải kiểm tra có thai và tư vấn nếu bệnh nhân quên chu kỳ hoặc có bất thường về xuất huyết kinh nguyệt.

Thiếu bạch cầu trung tính: xem phần Cảnh giác

Tăng lượng virus HIV: xem phần Cảnh giác

Tương tác thuốc:

Thalidomid được báo cáo là làm tăng tính an thần của các thuốc barbiturat, rượu, clopromazin, và reserpin.

Bệnh thần kinh ngoại biên: Các thuốc được biết là có liên quan đến bệnh thần kinh ngoại biên nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân dùng thalidomid.

Thuốc ngừa thai uống: Ở 10 phụ nữ khỏe mạnh, được động học của norethindron và ethinyl estradiol sau khi dùng 1 liều đơn (chứa 1.0 mg norethindron acetate và 75 µg ethinyl estradiol) được nghiên cứu. Kết

quả là tương đương nhau khi có hoặc không có uống thalidomid 200 mg/ngày ở trạng thái ổn định.

Tương tác thuốc quan trọng không phải là Thalidomid:

Các thuốc ảnh hưởng đến thuốc ngừa thai hormon:

Dùng thuốc ngừa thai hormon đồng thời với các thuốc ức chế HIV-protease, griseofulvin, modalinil, penicillin, rifampin, rifabutin, phenytonin, carbamazepin, hoặc một số thảo dược như St. John's Wort có thể làm giảm hiệu quả của thuốc ngừa thai lên đến 1 tháng sau khi ngưng dùng các thuốc này. Vì thế các phụ nữ dùng một hay nhiều các thuốc này phải dùng hai biện pháp ngừa thai hữu hiệu hoặc các biện pháp hữu hiệu cao hoặc kiêng quan hệ tình dục khác giới trong thời gian dùng thalidomid.

Tình gây ung thư, đột biến, ảnh hưởng đến sự sinh sản:

Các nghiên cứu tính gây ung thư trong 2 năm đã được tiến hành ở chuột đực và cái. Không thấy có tác dụng tạo khối u ở liều dùng cao nhất 3000 mg/kg/ngày ở chuột nhắt đực và cái (cao gấp 38 lần liều dùng cao nhất ở người là 400 mg dựa trên diện tích bề mặt cơ thể [BSA]), và 3000 mg/kg/ngày ở chuột cống cái (cao gấp 75 lần liều dùng tối đa ở người dựa trên BSA), và 300 mg/kg/ngày ở chuột cống đực (cao gấp 7.5 lần liều dùng tối đa ở người dựa trên BSA).

Thalidomid không gây đột biến hoặc độc tính gen theo các thử nghiệm: thử nghiệm đột biến vi khuẩn Ames (S.typhimurium và E.coli), thử nghiệm đột biến tế bào trứng trên chuột lang (AS52/XPRT), và thử nghiệm nhân sinh sản ở chuột *in vivo*.

Các nghiên cứu trên sự sinh sản đã được tiến hành ở thỏ đực và cái, không thấy tác dụng của thuốc đối với sự giao phối và thụ tinh ở liều uống cao nhất 100 mg/kg/ngày đối với thỏ cái và 500 mg/kg/ngày đối với thỏ đực (cao gấp 5 và 25 lần so với liều dùng tối đa ở người dựa trên BSA). Tác dụng trên mô học và bệnh lý học của tinh hoàn đã được thấy ở thỏ đực ở liều ≥ 30 mg/kg/ngày (khoảng 1.5 lần liều dùng tối đa ở người dựa trên BSA).

Có thai

Phân loại có thai: Loại X

Do khả năng gây quái thai đã biết của thalidomid ở người, thalidomid có chống chỉ định ở các phụ nữ có thai hoặc có thể có thai, và những người không dùng hai biện pháp ngừa thai theo yêu cầu, hoặc những người không liên tục kiêng quan hệ tình dục khác giới. Nếu dùng thalidomid khi có thai, nó có thể gây khuyết tật thai nhi nghiêm trọng hoặc chết thai. Không bao giờ sử dụng thalidomid cho phụ nữ có thai hoặc sẽ có thai khi đang dùng thuốc. Ngay cả khi thai phụ chỉ uống một liều duy nhất (1 viên 50 mg) cũng có thể gây khuyết tật cho thai nhi. Nếu có thai trong khi đang điều trị, phải ngưng thuốc ngay. Trong những trường hợp này nên chuyển bệnh nhân đến thầy thuốc sản phụ khoa có kinh nghiệm về độc tính sinh sản để đánh giá và tư vấn. Nếu có bất cứ nghi ngờ về phơi nhiễm thai nhi với thalidomid, cần phải báo cáo ngay cho thầy thuốc.

Do thalidomid hiện diện trong tinh dịch của bệnh nhân uống thuốc, nam giới dùng thalidomid phải luôn dùng bao cao su khi quan hệ tình dục với bất cứ phụ nữ nào có khả năng sinh sản. Nguy cơ với thai nhi từ tinh dịch của nam bệnh nhân dùng thalidomid chưa được biết.

Một nghiên cứu độc tính trên sự sinh sản vào lúc trước và sau khi sinh đã được thực hiện ở thỏ cái có thai. Tăng tỷ lệ sảy thai và độc tính thai ở liều uống thấp nhất 30 mg/kg/ngày (khoảng 1.5 lần liều dùng tối đa ở người dựa trên BSA) và ở tất cả các liều dùng cao hơn. Tăng tỷ lệ tử vong mới sinh ở liều uống ≥150 mg/kg/ngày (khoảng 7,5 lần liều dùng cao nhất ở người dựa trên BSA). Không làm chậm sự phát triển sau khi sinh kể cả khả năng học và ghi nhớ với liều uống ở thỏ cái 150 mg/kg/ngày (nồng độ thalidomid trong sữa trung bình từ 22 đến 36 µg/ml).

Sử dụng ở phụ nữ cho con bú:

Không biết rõ thalidomid có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do có nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và do nguy cơ gây tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ nhũ nhi từ thalidomid, nên quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Sử dụng ở bệnh nhi:

Tình an toàn và hiệu quả ở bệnh nhi dưới 12 tuổi chưa được thiết lập.

Sử dụng ở người cao tuổi:

Trong tổng số người tham gia vào thử nghiệm lâm sàng phối hợp thalidomid và dexamethason, 50% ≥ 65 tuổi và 15% ≥ 75 tuổi. Không có sự khác biệt về tính an toàn và hiệu quả giữa những bệnh nhân này

và các bệnh nhân trẻ hơn, và trong một báo cáo khác chưa thấy có sự khác biệt về đáp ứng giữa người cao tuổi và người trẻ hơn, nhưng không thể loại trừ việc vài người cao tuổi mãn cảm hơn với thuốc.

[TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN]

Tác dụng nguy hại nhất của thalidomid là khả năng gây quái thai ở người. Nguy cơ bị khuyết tật thai nhi nặng, chủ yếu là quái thai ngắn chi hoặc chết, đặc biệt cao trong thai kỳ. Thời gian nguy hiểm được đánh giá, tùy theo nguồn thông tin, là từ 35 đến 50 ngày sau kỳ kinh cuối cùng. Nguy cơ bị các khuyết tật thai nhi nghiêm trọng khác ngoài thời gian này chưa được biết, nhưng có thể cũng quan trọng. Dựa trên các kiến thức hiện nay, không được dùng thalidomid vào bất cứ thời điểm nào trong thai kỳ.

Do thalidomid hiện diện trong tinh dịch của bệnh nhân dùng thuốc, nam giới dùng thalidomid phải luôn dùng bao cao su khi có quan hệ tình dục với phụ nữ có khả năng sinh sản.

Thalidomid cũng gây buồn ngủ/ ngủ gật, bệnh thần kinh ngoại vi, chóng mặt/hạ huyết áp tư thế, thiếu bạch cầu trung tính, tăng lượng virus HIV.

Đã có báo cáo tình mãn cảm với thalidomid và chậm nhịp tim ở các bệnh nhân điều trị bằng thalidomid.

Buồn ngủ, chóng mặt, nổi mẩn đỏ là các tác dụng phụ thường gặp nhất khi sử dụng thalidomid. Thalidomid đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và không kiểm soát ở các bệnh nhân đa u tủy, ENL, và các bệnh nhân dương tính HIV. Hơn nữa, thalidomid đã được nghiên cứu trên 20 năm với các chỉ định khác nhau. Tác dụng phụ từ các nghiên cứu này được tóm tắt trong các phần sau.

Các tác dụng phụ khác

Từ các số liệu trên cơ sở đánh giá tính an toàn của sản phẩm, chưa xác định mối liên hệ giữa thalidomid và các tác dụng phụ được báo cáo sau đây. Các danh mục này gồm các tác dụng phụ khác nhau được ghi chép bởi các nhà nghiên cứu trên các bệnh nhân dùng thalidomid cho nhiều bệnh khác nhau. Sử dụng thalidomid có thể không giới hạn diễn tiến bệnh và/hoặc chết.

Các tác dụng phụ ở thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với bệnh đa u tủy:

Tiến hành phân tích tính an toàn trên 204 bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu trong thử nghiệm ngẫu nhiên. Bảng 6 liệt kê các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất trong điều trị (xảy ra ≥ 10%). Các tác dụng phụ thường được báo cáo nhất là táo bón, bệnh thần kinh cảm giác, mơ hồ, hạ canxi huyết, phù, khó thở, huyết khối, nổi mẩn đỏ/tróc da (xảy ra ≥ 20% bệnh nhân với tần suất tăng ≥ 10% ở bệnh nhân điều trị phối hợp thalidomid/dexamethason so với chỉ dùng dexamethason). Hai mươi ba phần trăm bệnh nhân (47/204) ngưng thuốc do tác dụng phụ. 30% (31/102) từ nhóm thalidomid/dexamethason và 16% (16/102) từ nhóm chỉ dùng dexamethason.

Phân loại theo cơ quan	Thal + Dex (N = 102)		Dex (N=102)	
	Tất cả tác dụng phụ [N,(%)]	Tác dụng phụ mức độ 3 [N,(%)]	Tất cả tác dụng phụ [N,(%)]	Tác dụng phụ mức độ 3 [N,(%)]
Chuyển hóa/Xét nghiệm	97(95,1)	30(29,4)	96(94,1)	28(27,5)
Tăng đường huyết	74(72,5)	12(11,8)	81(79,4)	17(16,7)
Hạ canxi huyết	73(71,6)	9(8,8)	60(58,8)	4(3,9)
Hạ natri huyết	44(43,1)	11(10,8)	49(48,0)	13(12,7)
Hạ kali huyết	23(22,5)	4(3,9)	23(22,5)	0(0,0)
Tăng kali huyết	19(18,6)	1(1,0)	20(19,6)	2(2,0)
Thần kinh	92(90,2)	27(26,5)	76(74,5)	15(14,7)
Bệnh thần kinh cảm giác	55(53,9)	3(2,9)	28(27,5)	1(1,0)
Mơ hồ	29(28,4)	6(5,9)	12(11,8)	2(2,0)
Li bì/lãng/kích động	26(25,5)	1(1,0)	14(13,7)	3(2,9)
Rụng	26(25,5)	1(1,0)	6(5,9)	0(0,0)
Mất ngủ	23(22,5)	0(0,0)	48(47,1)	5(4,9)
Trầm cảm	22(21,6)	2(2,0)	24(23,5)	1(1,0)
Bệnh thần kinh vận động	22(21,6)	7(6,9)	16(15,7)	5(4,9)
Chóng mặt/nhiều dầu	20(19,6)	1(1,0)	14(13,7)	0(0,0)
Các triệu chứng toàn thân	91(89,2)	17(16,7)	84(82,4)	15(14,7)
Mệt mỏi	81(79,4)	14(13,7)	72(70,6)	12(11,8)

Sốt	24(23,5)	1(1,0)	0(0,0)	20(19,6)	3(2,9)	0(0,0)
Giảm cân	23(22,5)	1(1,0)	0(0,0)	21(20,6)	2(2,0)	0(0,0)
Tăng cân	22(21,6)	1(1,0)	0(0,0)	13(12,7)	0(0,0)	0(0,0)
Máu/ Tủy xương	88(86,3)	25(24,5)	9(8,8)	96(94,1)	10(9,8)	10(9,8)
Hemoglobin (giảm)	79(77,5)	13(12,7)	3(2,9)	88(86,3)	5(4,9)	1(1,0)
Bạch cầu (giảm)	36(35,3)	6(5,9)	1(1,0)	30(29,4)	1(1,0)	2(2,0)
Bạch cầu trung tính (giảm)	32(31,4)	8(7,8)	5(4,9)	24(23,5)	3(2,9)	8(7,8)
Tiểu cầu (giảm)	24(23,5)	2(2,0)	2(2,0)	34(33,3)	3(2,9)	0(0,0)
Tiền hóa	83(81,4)	19(18,6)	3(2,9)	70(68,6)	8(7,8)	0(0,0)
Táo bón	56(54,9)	8(7,8)	0(0,0)	29(28,4)	1(1,0)	0(0,0)
Chán ăn	29(28,4)	4(3,9)	0(0,0)	25(24,5)	2(2,0)	0(0,0)
Buồn nôn	29(28,4)	5(4,9)	0(0,0)	23(22,5)	1(1,0)	0(0,0)
Nôn mửa	12(11,8)	2(2,0)	0(0,0)	12(11,8)	1(1,0)	0(0,0)
Tiêu chảy	12(11,8)	1(1,0)	0(0,0)	17(16,7)	3(2,9)	0(0,0)
Rối loạn tiêu hóa	8(7,8)	1(1,0)	0(0,0)	19(18,6)	1(1,0)	0(0,0)
Tim mạch	70(68,6)	24(23,5)	14(13,7)	60(58,8)	17(16,7)	5(4,9)
Phù	58(56,9)	6(5,9)	0(0,0)	47(46,1)	4(3,9)	0(0,0)
Huyết khối	23(22,5)	13(12,7)	9(8,8)	5(4,9)	3(2,9)	2(2,0)
Hạ huyết áp	16(15,7)	7(6,9)	2(2,0)	15(14,7)	2(2,0)	3(2,9)
Tăng huyết áp	11(10,8)	1(1,0)	0(0,0)	12(11,8)	9(8,8)	0(0,0)
Đau	64(62,7)	8(7,8)	2(2,0)	66(64,7)	15(14,7)	0(0,0)
Đau xương	31(30,4)	3(2,9)	2(2,0)	37(36,3)	11(10,8)	0(0,0)
Đau-khác	25(24,5)	4(3,9)	0(0,0)	26(25,5)	3(2,9)	0(0,0)
Nhiều dầu	20(19,6)	3(2,9)	0(0,0)	23(22,5)	0(0,0)	0(0,0)
Đau cơ	17(16,7)	0(0,0)	0(0,0)	14(13,7)	1(1,0)	0(0,0)
Đau khớp	13(12,7)	0(0,0)	0(0,0)	10(9,8)	2(2,0)	0(0,0)
Phổi	52(51,0)	15(14,7)	6(5,9)	51(50,0)	15(14,7)	5(4,9)
Khó thở	43(42,2)	10(9,8)	3(2,9)	32(31,4)	12(11,8)	4(3,9)
Ho	15(14,7)	0(0,0)	0(0,0)	19(18,6)	0(0,0)	0(0,0)
Da	48(47,1)	5(4,9)	1(1,0)	35(34,3)	2(2,0)	0(0,0)
Nổi mẩn đỏ /tróc da	31(30,4)	4(3,9)	0(0,0)	18(17,6)	2(2,0)	0(0,0)
Da khô	21(20,6)	0(0,0)	0(0,0)	11(10,8)	0(0,0)	0(0,0)
Gan	47(46,1)	5(4,9)	2(2,0)	45(44,1)	3(2,9)	1(1,0)
Phosphatase kiềm (tăng)	27(26,5)	0(0,0)	0(0,0)	29(28,4)	1(1,0)	0(0,0)
SGOT (tăng)	25(24,5)	1(1,0)	1(1,0)	24(23,5)	1(1,0)	1(1,0)
Bilirubin (tăng)	14(13,7)	1(1,0)	1(1,0)	10(9,8)	1(1,0)	1(1,0)
Thận/Tiết niệu sinh dục	43(42,2)	3(2,9)	3(2,9)	49(48,0)	4(3,9)	3(2,9)
Creatinin	36(35,3)	1(1,0)	1(1,0)	43(42,2)	2(2,0)	2(2,0)
Cơ xương	42(41,2)	8(7,8)	2(2,0)	41(40,2)	11(10,8)	3(2,9)
Yếu cơ	41(40,2)	6(5,9)	1(1,0)	38(37,3)	10(9,8)	3(2,9)
Nhiễm khuẩn/Sốt/ Giảm bạch cầu trung tính	23(22,5)	5(4,9)	2(2,0)	28(27,5)	6(5,9)	6(5,9)
Nhiễm khuẩn không giảm bạch cầu trung tính	19(17,6)	4(3,9)	1(1,0)	18(17,6)	4(3,9)	2(2,0)

Tỷ lệ ở các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với bệnh ENL:

Các dấu hiệu và triệu chứng liệt kê ở Bảng 7 xảy ra ở các bệnh nhân được điều trị bằng thalidomid trong các thử nghiệm lâm sàng với bệnh ENL. Liều dùng từ 50 đến 300 mg/ngày. Tất cả tác dụng phụ ở mức độ nhẹ đến trung bình, không có trường hợp nào phải ngưng thuốc. Bảng 7 cũng liệt kê các tác dụng phụ do điều trị ở 3 bệnh nhân dương tính HIV tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát bằng giá được trong 8 tuần. Không có tác dụng phụ có tần suất cao hơn trong nhóm dùng giả dược.

[Bảng 7] Tóm tắt tác dụng phụ được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát

Tác dụng phụ	Tất cả tác dụng phụ ở bệnh nhân ENL	Tác dụng phụ ở 3 bệnh nhân dương tính HIV		
		Thalidomid	Giả dược	(N=35)
	50-300 mg/ngày (N=24)	100 mg/ngày (N=36)	200 mg/ngày (N=32)	
Hệ cơ quan				
Toàn thân	16 (66,7%)	18 (50%)	19 (59,4%)	13 (37,1%)

Đau bụng	1 (4,2%)	1 (2,6%)	1 (3,1%)	4 (11,4%)
Suy nhược	2 (8,3%)	2 (5,6%)	7 (21,9%)	1 (2,9%)
Đau lưng	1 (4,2%)	2 (5,6%)	0	0
Run	1 (4,2%)	0	3 (9,4%)	4 (11,4%)
Phù mắt	1 (4,2%)	0	0	0
Sốt	0	7 (19,4%)	7 (21,9%)	6 (17,1%)
Nhức đầu	3 (12,5%)	6 (16,7%)	6 (18,7%)	4 (11,4%)
Nhiễm khuẩn	0	3 (8,3%)	2 (6,3%)	1 (2,9%)
Mệt mỏi	2 (8,3%)	0	0	0
Đau cổ	1 (4,2%)	0	0	0
Cứng cổ	1 (4,2%)	0	0	0
Đau	2 (8,3%)	0	1 (3,1%)	2 (5,7%)
Hệ tiêu hóa	5 (20,8%)	16 (44,4%)	16 (50%)	15 (42,9%)
Chán ăn	0	1 (2,8%)	3 (9,4%)	2 (5,7%)
Táo bón	1 (4,2%)	1 (2,8%)	3 (9,4%)	0
Tiểu chày	1 (4,2%)	4 (11,1%)	6 (18,7%)	6 (17,1%)
Khô miệng	0	3 (8,3%)	3 (9,4%)	2 (5,7%)
Đầy hơi	0	3 (8,3%)	0	2 (5,7%)
Xét nghiệm chức năng gan bất thường	0	0	3 (9,4%)	0
Buồn nôn	1 (4,2%)	0	4 (12,5%)	1 (2,9%)
Nhiễm candida miệng	1 (4,2%)	4 (11,1%)	2 (6,3%)	0
Đau răng	1 (4,2%)	0	0	0
Máu và bạch huyết	0	8 (22,2%)	13 (40,6%)	10 (28,6%)
Thiếu máu	0	2 (5,6%)	4 (12,5%)	3 (8,6%)
Thừa bạch cầu	0	6 (16,7%)	8 (25%)	3 (8,6%)
Bệnh hạch bạch huyết	0	2 (5,6%)	4 (12,5%)	3 (8,6%)
Rối loạn chuyển hóa và nội tiết	1 (4,2%)	8 (22,2%)	12 (37,5%)	8 (22,9%)
Phù ngoại vi	1 (4,2%)	3 (8,3%)	1 (3,1%)	0
Tăng lipid máu	0	2 (5,6%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)
Tăng SGOT	0	1 (2,8%)	4 (12,5%)	2 (5,7%)
Hệ thần kinh	13 (54,2%)	19 (52,8%)	18 (56,3%)	12 (34,3%)
Kích động	0	0	3 (9,4%)	0
Chóng mặt	1 (4,2%)	7 (19,4%)	6 (18,7%)	0
Mất ngủ	0	0	3 (9,4%)	2 (5,7%)
Lo lắng	0	1 (2,8%)	3 (9,4%)	0
Bệnh thần kinh	0	3 (8,3%)	0	0
Đị cảm	0	2 (5,6%)	5 (15,6%)	4 (11,4%)
Mất ngủ	9 (37,5%)	13 (36,1%)	12 (37,5%)	4 (11,4%)
Run	1 (4,2%)	0	0	0
Chóng vàng	2 (8,3%)	0	0	0
Hệ hô hấp	3 (12,5%)	9 (25,0%)	6 (18,7%)	9 (25,7%)
Viêm họng	1 (4,2%)	3 (8,3%)	2 (6,3%)	2 (5,7%)
Viêm mũi	1 (4,2%)	0	0	4 (11,4%)
Viêm xoang	1 (4,2%)	3 (8,3%)	1 (3,1%)	2 (5,7%)
Da và phần phụ	10 (41,7%)	17 (47,2%)	18 (56,3%)	19 (54,3%)
Trứng cá	0	4 (11,1%)	1 (3,1%)	0
Viêm da do nấm	1 (4,2%)	2 (5,6%)	3 (9,4%)	0
Rối loạn móng	1 (4,2%)	0	1 (3,1%)	0
Ngứa	2 (8,3%)	1 (2,8%)	2 (6,3%)	2 (5,7%)
Nổi mẩn	5 (20,8%)	9 (25,0%)	8 (25,0%)	11 (31,4%)
Đã sẵn trên da	1 (4,2%)	6 (16,7%)	6 (18,7%)	2 (5,7%)
Ra mồ hôi	0	0	4 (12,5%)	4 (11,4%)
Hệ tiết niệu sinh dục	2 (8,3%)	6 (16,7%)	2 (6,3%)	4 (11,4%)
Tiểu ra albumin	0	3 (8,3%)	1 (3,1%)	2 (5,7%)
Tiểu ra máu	0	4 (11,1%)	0	1 (2,9%)
Bất lực	2 (8,3%)	1 (2,8%)	0	0

Các tác dụng phụ khác ở bệnh nhân ENI:

Thalidomid với liều dùng 400 mg/ngày đã được khảo sát ở Mỹ trong 19 năm trên 1465 bệnh nhân ENI. Y văn mô tả sự điều trị trên 1678 bệnh nhân nữ. Đã cung cấp một đánh giá có ý nghĩa về tỷ lệ tác dụng phụ, các tác dụng phụ tương tự được chia thành nhóm dùng phân loại chuẩn với thuật ngữ COSTART. Phân loại này được sử dụng liệt kê dưới đây. Bao gồm tất cả tác dụng phụ, bỏ những tác dụng phụ đã liệt kê trong các bảng trên. Do các số liệu này được thu thập từ các nghiên cứu không có kiểm soát, nên không xác định được tỷ lệ tác dụng phụ.

Như đã nêu ở phần trước, chưa xác định sự quan hệ giữa thalidomid và các tác dụng phụ này. Đây là những báo cáo của tất cả tác dụng phụ được các nhà nghiên cứu ghi chú ở các bệnh nhân đã dùng thalidomid.

Toàn thân: bụng to, sốt, nhạy cảm ánh sáng, đau chi trên
Hệ tuần hoàn: chậm nhịp tim, cao huyết áp, hạ huyết áp, rối loạn mạch máu ngoại biên, nhịp tim nhanh, giãn mạch.

Hệ tiêu hóa: Chán ăn, ăn ngon/tăng cân, khô miệng, rối loạn tiêu hóa, gan to, ợ hơi, đầy hơi, tăng giá trị xét nghiệm chức năng gan, nghẽn ruột, ối.

Máu và bạch huyết: giảm tỷ lệ lắng hồng cầu, tăng bạch cầu ưa axit, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu nhược sắc, thiếu bạch cầu, tăng bạch cầu, tăng thể tích hồng cầu, hồng cầu bất thường, lách to, thiếu tiểu cầu.

Chuyển hóa và nội tiết: ADH bất thường, thoái hóa dạng tinh bột, bilirubin huyết, tăng nitơ urê huyết, tăng creatinin, chứng xanh tím, tiểu đường, phù, bất thường điện giải, tăng đường huyết, tăng kali huyết, tăng acid uric huyết, hạ canxi huyết, hạ protein huyết, tăng LDH, giảm phospho, tăng SGPT.

Cơ xương: Viêm khớp, cứng cứng, tăng trương lực cơ, bệnh khớp, chuột rút chân, đau cơ, nhược cơ, rối loạn màng xương.

Hệ thần kinh: suy nghĩ bất thường, kích động, quẫn, lo lắng, đau cháy, dị cảm quanh miệng, mơ hồ, trầm cảm, hưng phấn, tăng cảm, mất ngủ, lo lắng, đau thần kinh, viêm thần kinh, bệnh thần kinh, dị cảm, viêm thần kinh ngoại biên, loạn tâm thần.

Hệ hô hấp: Ho, tràn khí, chảy máu cam, nghẽn mạch máu phổi, tiếng ran, nhiễm khuẩn hô hấp trên, thay đổi giọng nói.

Da và phần phụ: Trứng cá, rụng tóc, khô da, nổi mẩn dạng eczema, ngứa da tróc vảy, ngứa, dày quanh nang lông, hoại tử da, tiết bã nhờn, ra mồ hôi, nổi mề đay, nổi mẩn dạng bóng nước.

Cảm giác đặc biệt: giảm thị lực, điếc, khô mắt, đau mắt, ù tai.

Tiết niệu sinh dục: Giảm thanh thải creatinin, tiểu ra máu, viêm tinh hoàn, tiểu ra protein, mù niệu, tiểu nhiều.

Các tác dụng phụ khác ở các bệnh nhân dương tính HIV:

Thêm vào các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, thalidomid đã được sử dụng trong các nghiên cứu không kiểm soát trên 145 bệnh nhân. Tỷ lệ tác dụng phụ ít hơn ở các bệnh nhân dương tính HIV, các tác dụng phụ tương tự được chia thành nhóm dùng phân loại chuẩn với thuật ngữ COSTART. Phân loại này được sử dụng trong liệt kê sau đây. Không liệt kê các tác dụng phụ đã liệt kê trong các bảng phân trên.

Toàn thân: Cổ trướng, AIDS, phản ứng dị ứng, viêm tế bào, đau ngực, run và sốt, u nang, giảm tế bào CD4, phù mắt, hội chứng cúm, thoát vị, thay đổi mức hormone tuyến giáp, nhiễm Candida, phản ứng dị ứng ánh sáng, sarcom, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm virus.

Hệ tim mạch: đau thắt ngực, loạn nhịp, rung nhĩ, chậm nhịp tim, nhồi máu não, tai biến mạch máu não, suy tim sung huyết, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, ngưng tim, suy tim, cao huyết áp, hạ huyết áp, tiếng thổi, nhồi máu cơ tim, hội hộp, viêm màng ngoài tim, rối loạn mạch máu ngoại biên, hạ huyết áp tư thế, ngất, nhịp tim nhanh, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối.

Hệ tiêu hóa: Viêm đường mật, vàng da ứ mật, viêm ruột, rối loạn tiêu hóa, khó nuốt, viêm thực quản, viêm đường tiêu hóa, rối loạn đường tiêu hóa, xuất huyết đường tiêu hóa, bệnh nướu răng, viêm gan, viêm tụy, lớn tuyến mang tai, viêm nha chu, viêm lưỡi, đổi màu lưỡi, bệnh răng.

Máu và bạch huyết: Thiếu máu bất sản, thiếu máu hồng cầu to, thiếu máu hồng cầu nhỏ.

Chuyển hóa và nội tiết: thiếu vitamin, bilirubin huyết, mất nước, tăng cholesterol huyết, giảm đường huyết, tăng phosphatase kiềm, tăng lipase, tăng creatinin huyết thanh, phù ngoại biên.

Cơ xương: đau cơ, nhược cơ.

Hệ thần kinh: dáng đi bất thường, thất điều, giảm ham muốn tình dục, giảm phản xạ, sa sút trí tuệ, loạn xúc giác, loạn vận động, cảm xúc không ổn định, giảm cảm đau, tăng vận động, viêm màng não, mất phối hợp, rối loạn thần kinh, run, chóng mặt.

Hệ hô hấp: Khô thở, viêm phế quản, rối loạn phổi, phù phổi, viêm phổi (kể cả viêm phổi do *Pneumocystis carinii*), viêm mũi.

Da và phần phụ: phù mạch, khối u da lành tính, eczema, herpes, hội chứng Steven-Johnson không đầy đủ, rối loạn móng, ngứa, vảy nến, đổi màu da, rối loạn da.

Cảm giác đặc biệt: viêm kết mạc, rối loạn mắt, rối loạn tiết nước mắt, viêm võng mạc, thay đổi vị giác.

Các tác dụng phụ khác sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Hệ tim mạch: Loạn nhịp tim bao gồm rung nhĩ, chậm nhịp tim, nhịp

tĩnh nhanh, hội chứng xoang và rối loạn điện tim.

Liê tiêu hóa: thủng ruột

Chuyển hóa và nội tiết: Mất cân bằng điện giải gồm tăng canxi và giảm canxi huyết, tăng kali và giảm kali huyết, giảm natri huyết, nhược giáp, tăng phosphatase kiềm, hội chứng tiêu khối u.

Hệ thần kinh: thay đổi trạng thái tâm thần hoặc tính cách bao gồm trầm cảm và muốn tự tử, rối loạn ý thức bao gồm ngủ lịm, ngất, mất ý thức hoặc đờ đẫn, động kinh bao gồm các cơn co giật mạnh và trạng thái động kinh.

Da và phần phụ: ban đỏ đa hình

Màu và bạch huyết: Giảm bạch cầu gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính có sốt, thay đổi thời gian prothrombin.

Liê hô hấp: tràn dịch màng phổi.

Các tác dụng phụ khác trong y văn hoặc các báo cáo từ những nguồn khác:

Các tác dụng phụ sau đã được nhận thấy trong các y văn hoặc từ các báo cáo tức thời từ những nguồn khác: suy thận cấp, vô kinh, bệnh áp tủy, viêm lưới, nghẽn ống dẫn mật, ống cổ tay, thiếu bạch cầu mạn tính nguồn gốc từ tủy, nhìn đôi, rối loạn xúc giác, khó thở, đái dầm, ban đỏ nốt, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu, bản chân rừ, tiết nhiều sữa, chứng vú to ở đàn ông, cảm giác khó chịu sau uống rượu, giảm magesi huyết, nhược giáp, phù bạch huyết, thiếu lympho bào, băng huyết, nhức nửa đầu, phù niêm, bệnh Hodgkin xơ hạch, rung giật nhãn cầu, tiểu ít, thiếu toàn thể huyết cầu, đốm xuất huyết, ban xuất huyết, hội chứng Raynaud, loét dạ dày, ý muốn tự vẫn.

Thông báo cho thầy thuốc các tác dụng không mong muốn có liên hệ đến sự sử dụng thuốc.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Nên khuyến cáo bệnh nhân về việc có thể bị giảm khả năng thể chất và tinh thần cần thiết để làm các công việc nguy hiểm, như là lái xe hoặc vận hành các máy móc phức tạp hoặc nguy hiểm.

[LẠM DỤNG THUỐC VÀ PHỤ THUỘC]

Không có báo cáo về phụ thuộc thể chất và tâm thần khi sử dụng thalidomid. Nhưng bệnh nhân cần tránh lạm dụng nó như thuốc ngủ. Tuy nhiên, cũng như các thuốc an thần/thuốc ngủ, thalidomid được báo cáo là tạo thói quen cho bệnh nhân đối với tác dụng gây ngủ thiếp.

[QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ]

Đã có báo cáo về 3 trường hợp dùng quá liều, tất cả đều là muốn tự tử. Không có báo cáo tử vong ở liều lên đến 14,4 g, và tất cả bệnh nhân đều bình phục không có di chứng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho dùng quá liều thalidomid. Trường hợp quá liều, nên kiểm soát các dấu hiệu sống của bệnh nhân và có biện pháp hỗ trợ thích hợp để duy trì huyết áp và tình trạng hô hấp.

[LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]

- Tuân theo tất cả các hướng dẫn trong văn bản đồng ý khi sử dụng DOMIDE. Thuốc kê đơn cho phụ nữ có khả năng sinh sản phải đáp ứng với kết quả thử nghiệm có thai âm tính khi bắt đầu điều trị và tiếp tục trong quá trình điều trị.
- Điều trị bằng thalidomid phải được bắt đầu và kiểm soát dưới sự giám sát của thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu và điều biến miễn dịch, có hiểu biết đầy đủ về nguy cơ của điều trị bằng thalidomid và các yêu cầu kiểm soát.
- Để giảm tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (như buồn ngủ, ngủ gật, an thần trong ngày, thông thường dùng 1 liều thalidomid vào buổi tối. Viên nang thalidomid nên dùng ít nhất là 1 giờ sau khi ăn.

* Bệnh đa u tủy:

Tổng thời gian điều trị phụ thuộc vào sự dung nạp và diễn tiến bệnh của từng bệnh nhân.

- Phối hợp với Melphalan và Prednison: Khuyến cáo dùng 200 mg DOMIDE mỗi ngày. Nên dùng tối đa 12 chu kỳ 4 tuần (28 ngày).
- Phối hợp với Dexamethason: Khuyến cáo dùng 200 mg DOMIDE mỗi ngày. Nên dùng tối đa 4 chu kỳ 4 tuần (28 ngày). Liều dùng dexamethason là 40 mg uống vào ngày 1-4, 9-12, và 17-20 mỗi 28 ngày.

- Các bệnh nhân bị tác dụng phụ như táo bón, buồn ngủ quá mức, hoặc bệnh thần kinh ngoại biên có thể tạm ngưng dùng thuốc hoặc dùng ở liều thấp hơn. Khi tác dụng phụ giảm bớt, có thể bắt đầu dùng thuốc lại ở liều thấp hơn hoặc dùng lại liều lúc trước tùy vào đánh giá lâm sàng.
- Đối với bệnh nhân cao tuổi vận động kém, có thể cải thiện sự dung nạp bằng cách điều trị khởi đầu ở liều 50 mg/ngày và tăng liều này lên 200 mg/ ngày trong vòng 4 tuần.

* Bệnh u phong quang đỏ (ENL):

- Đối với 1 giai đoạn bị ENL trên da, nên bắt đầu dùng DOMIDE ở liều 100 mg đến 300 mg/ngày, uống 1 lần với nước, nên uống trước khi ngủ, ít nhất là sau bữa tối 1 giờ. Bệnh nhân dưới 50 kg nên bắt đầu dùng liều thấp.
- Bệnh nhân có phản ứng ENL nặng trên da, hoặc những người trước đây đã cần liều cao hơn để kiểm soát phản ứng, nên bắt đầu dùng DOMIDE ở liều lên đến 400 mg/ngày uống 1 lần khi ngủ hoặc chia liều uống với nước, ít nhất là 1 giờ sau khi ăn.
- Với các bệnh nhân viêm thần kinh nặng kết hợp với phản ứng ENL, có thể bắt đầu dùng corticosteroid đồng thời với DOMIDE. Sự sử dụng steroid có thể dùng giảm dần và ngưng khi tình trạng viêm thần kinh thuyên giảm.
- Nên dùng DOMIDE liên tục cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng đã bớt, thông thường ít nhất là 2 tuần. Rồi có thể giảm dần thuốc cho bệnh nhân, giảm 50 mg mỗi 2 đến 4 tuần.
- Không có các nghiên cứu có kiểm soát dùng thalidomid điều trị duy trì tránh tái phát ENL để có khuyến cáo về liều duy trì. Bệnh nhân có tiền sử phải điều trị duy trì kéo dài để tránh tái phát ENL trên da hoặc những người có quang khi giảm liều nên duy trì liều tối thiểu đủ để kiểm soát phản ứng. Nên thử giảm liều dùng mỗi 3 đến 6 tháng, giảm 50 mg mỗi 2 đến 4 tuần.
- Bệnh nhân không được dùng gấp đôi liều DOMIDE nếu đã quên liều dùng trước. Trường hợp này, bệnh nhân quên uống 1 liều DOMIDE nên uống càng sớm càng tốt nhưng thời gian uống không được gần với lần uống kế tiếp.

* Điều chỉnh liều dùng trong điều trị:

Có thể cần phải làm chậm bớt hoặc giảm liều tùy vào mức độ độc tính.

- Bị huyết khối nghẽn mạch

Nên dự phòng huyết khối nghẽn mạch trong ít nhất 5 tháng đầu điều trị, đặc biệt ở các bệnh nhân có nguy cơ bị huyết khối. Các thuốc dự phòng huyết khối như là heparin khối lượng phân tử thấp hoặc warfarin được khuyến cáo. Nên quyết định dùng các biện pháp dự phòng huyết khối nghẽn mạch sau khi đánh giá cẩn thận các nguy cơ tiềm ẩn của từng bệnh nhân.

Nếu bệnh nhân bị bất kỳ tình trạng huyết khối nghẽn mạch nào trong khi điều trị phối hợp thalidomid, ngưng điều trị và bắt đầu với trị liệu chống đông chuẩn. Khi bệnh nhân đã ổn định điều trị chống đông và đã kiểm soát được các biến chứng của huyết khối nghẽn mạch, có thể bắt đầu dùng thalidomid trở lại ở liều dùng ban đầu tùy theo đánh giá về lợi ích và nguy cơ. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng thuốc chống đông trong khi điều trị thalidomid.

- Bị bệnh thần kinh ngoại biên

Nếu bệnh nhân bị bệnh thần kinh ngoại biên trong điều trị phối hợp thalidomid, nên ngưng điều trị. Tiếp tục kiểm soát bệnh nhân cho đến khi bệnh nhân đạt độ 1 của bệnh thần kinh, có thể bắt đầu điều trị lại với 50% liều dùng lúc trước. Bất cứ lúc nào, nếu bệnh nhân có bệnh thần kinh độ 3 hoặc 4, nên chấm dứt điều trị luôn.

- Bệnh nhân suy thận hoặc gan

Không có các nghiên cứu đặc thù trên bệnh nhân suy thận hoặc suy gan. Không có khuyến cáo liều dùng riêng cho các bệnh nhân này. Bệnh nhân bị suy cơ quan nặng nên được theo dõi tác dụng phụ cẩn thận.

[ĐÓNG GÓI]

6 vỉ x 10 viên nang /Hộp

[BẢO QUẢN]

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng.

Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

[HẠN DÙNG]

60 tháng kể từ ngày sản xuất

[TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG]

Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất.

[TÀI LIỆU THAM KHẢO]

1. Physicians' Desk Reference 58 edition (2004), pp1122-1127
2. Manson JM 1986. Teratogenicity. Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. Third Edition. Pages 195-220. New York: MacMillan Publishing Co.
3. Smithels RW and Newman CG. 1992. J. Med. Genet. 29(10):716-723.
4. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, et al. 1993. J. Infect. Dis. 168(2):408-414.
5. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, et al. 1991. Clin. Exp. Immunol. 84:103-108.
6. Sampaio EP, Morcira AL, Sarno EN, et al. 1992. J. Exp. Med. 175:1729-1737.
7. Nogueira AC, Neubert R, Helge H, et al. 1994. Life Sciences. 55(2):77-92.
8. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. 1997. New Eng. J. Med. 336(21):1487-1493
9. Eriksson T, Björkman S, Roth B, et al. 1998. Chirality. 10(3): 223-228.
10. Schumaker H, Smith RL, and Williams RT. 1965. Br. J. Pharmacol. 25:324-337.
11. Iyer CGS, Languillon J, Ramanujam K, et al. 1971. Bull. WHO. 45:719-732.
12. Sheskin J and Convit J. 1969. Intl. J. Leprosy. 37:135-146.
13. Waters MFR. 1971. Lepr. Rev. 42:26-42.

[NHÀ SẢN XUẤT]

TTY Biopharm Company Limited

[ĐỊA CHỈ]

No. 838, Sec 1, Chung-Hwa Rd., Chung-Li City,
Taoyuan County, Taiwan, R.O.C.
Tel: +886-2-2652-5999
Fax: +886-2-2652-5981



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hưng