



R. Thuốc bán theo đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

CKDBelloxa injection

50mg, 100mg

• THUỐC ĐỘC

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

THÀNH PHẦN

CKDBELLOXA INJECTION 50MG

Mỗi lọ chứa:

- Oxaliplatin 50 mg
- Tá dược: Lactose 450 mg

CKDBELLOXA INJECTION 100MG

Mỗi lọ chứa:

- Oxaliplatin 100 mg
- Tá dược: Lactose 900 mg

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm màu trắng.

CHỈ ĐỊNH:

Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil và acid folinic được chỉ định dùng trong:

- Điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III (Dukes giai đoạn C) sau khi cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát.
- Điều trị ung thư đại - trực tràng di căn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo của oxaliplatin phối hợp với 5-FU có hoặc không có mặt của folinic acid là 85 mg/m² cơ thể đường tĩnh mạch mỗi 2 tuần. Phác đồ điều trị như sau:



Ngày 1: truyền 85 mg/m² oxaliplatin và 200 mg/m² leucovorin trong 2 giờ cùng thời gian nhưng khác gói và dùng Y-line, sau đó truyền 5-fluorouracil (5-FU) nồng độ 400 mg/m² sau đó chỉnh nồng độ 600 mg/m² suốt 22 giờ.

Ngày 2: truyền 200 mg/m² leucovorin trong 2 giờ sau đó truyền 5-fluorouracil (5-FU) nồng độ 400 mg/m² sau đó chỉnh nồng độ 600 mg/m² suốt 22 giờ. Khuyến cáo dùng trước thuốc chống nôn và cả chất phong bế thụ thể 5-HT₃ có thể dùng cùng với dexamethason hoặc không.

Bệnh nhân suy thận

Chưa có đánh giá về tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy thận. Chưa có khuyến cáo về hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Không dùng oxaliplatin cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

- Bệnh nhân lớn tuổi (trên 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân lớn tuổi (trên 65 tuổi).

Cách chuẩn bị dung dịch:

Dung dịch hoàn nguyên:

Bột đông khô pha tiêm được pha loãng bằng nước cất pha tiêm hoặc dung dịch glucose 5% tạo thành dung dịch chứa 5mg oxaliplatin/ml.

- Oxaliplatin 50mg: pha loãng với 10ml dung môi

- Oxaliplatin 100mg: pha loãng với 20ml dung môi.

Để đảm bảo an toàn về khía cạnh vi sinh vật và hóa học, dung dịch sau khi hoàn nguyên nên được sử dụng ngay. Kiểm tra bằng mắt thường trước khi sử dụng, chỉ dùng khi dung dịch trong suốt không có cặn.

Dung dịch truyền tĩnh mạch:

Pha loãng dung dịch hoàn nguyên với 250-500ml dung dịch glucose 5%, để được dung dịch có nồng độ giữa 0,2mg/ml – 0,7mg/ml, truyền vào tĩnh mạch ngoại biên hay trung tâm trong 2 - 6 giờ, và luôn luôn được truyền trước khi truyền 5-fluorouracil.

KHÔNG PHA LẠI HAY PHA LOÃNG THUỐC BẰNG DUNG DỊCH NATRI CLORID HOẶC DUNG DỊCH KHÁC CÓ CHỨA CLORID.

Thuốc chỉ được dùng một lần. Lượng thuốc còn dư cũng như tất cả vật dụng dùng để pha loãng hoặc tiêm truyền phải được hủy theo quy trình của bệnh viện.

Điều chỉnh liều

Các triệu chứng thần kinh ngoại biên là do độc tính của liều dùng, liều điều chỉnh của oxaliplatin sẽ dùng sau đó nên tùy thuộc vào mức độ kéo dài và độ nặng của các triệu chứng này:

- Nếu triệu chứng cuối cùng kéo dài trên 7 ngày và gây khó chịu, giảm liều oxaliplatin xuống 25%.
- Nếu dị cảm không gây rối loạn chức năng kéo dài đến chu kỳ tiếp theo, giảm liều oxaliplatin xuống 25%.
- Nếu dị cảm kèm rối loạn chức năng tồn tại đến chu kỳ tiếp theo phải ngưng điều trị.
- Nếu các triệu chứng cải thiện sau khi ngưng thuốc thì nên xem xét việc dùng thuốc trở lại.
- Khi dùng oxaliplatin phối hợp fluorouracil, liều dùng thông thường của 5-fluorouracil gây độc tính nên được điều chỉnh. Thêm vào đó liều của oxaliplatin nên giảm 25% nếu xảy ra tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu cấp độ 3 - 4.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cho các trường hợp sau:

- Bệnh nhân mẫn cảm với oxaliplatin, các dẫn chất platin và bất kì thành phần nào của thuốc
- Phụ nữ đang cho con bú
- Bệnh nhân bị suy tuỷ trước khi bắt đầu đợt điều trị đầu tiên, biểu hiện qua lượng bạch cầu trung tính $< 2 \times 10^9/L$ và/hoặc lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$
- Bệnh nhân có bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên với sự suy giảm chức năng thần kinh trước đợt điều trị đầu tiên.
- Bệnh nhân suy thận nặng, độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Oxaliplatin chỉ được dùng trong khoa chuyên về ung thư và phải được bác sĩ chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm giám sát sử dụng.

Suy thận

Bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ cần được theo dõi tác dụng không mong muốn và điều chỉnh liều tùy theo độc tính của thuốc.

Phản ứng quá mẫn

Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các hoạt chất platin phải được theo dõi các triệu chứng dị ứng.

Nếu có biểu hiện của phản ứng phản vệ với oxaliplatin, phải ngưng truyền thuốc và tiến hành

điều trị triệu chứng ngay. Chống chỉ định dùng lại oxaliplatin cho những bệnh nhân này. Trong trường hợp thoát mạch, ngưng truyền thuốc ngay và tiến hành điều trị triệu chứng.

Triệu chứng thần kinh

Độc tính thần kinh của oxaliplatin phải được theo dõi cẩn thận, đặc biệt là khi dùng chung với các thuốc có độc tính thần kinh khác. Phải khám thần kinh trước mỗi lần truyền thuốc và sau đó khám định kỳ.

Đối với bệnh nhân bị loạn cảm hâu - thanh quản, xảy ra trong khi hay vài giờ sau khi truyền thuốc trong 2 giờ, lần truyền thuốc tiếp theo phải kéo dài hơn 6 giờ.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Khuyến cáo chỉnh liều tùy theo độ nặng và sự kéo dài các triệu chứng thần kinh (dị cảm, loạn cảm):

- Nếu các triệu chứng kéo dài hơn 7 ngày và gây khó chịu, liều oxaliplatin kế tiếp phải giảm từ 85 xuống 65 mg/m² (điều trị di căn) hoặc xuống 75 mg/m² (điều trị hỗ trợ).
- Nếu dị cảm mà không kèm giảm chức năng thần kinh kéo dài đến kỳ điều trị sau, liều oxaliplatin kế tiếp phải giảm từ 85 xuống 65 mg/m² (điều trị di căn) hoặc xuống 75 mg/m² (điều trị hỗ trợ).
- Nếu dị cảm đi kèm với giảm chức năng thần kinh kéo dài tới kỳ điều trị sau, phải ngưng dùng oxaliplatin.
- Nếu các triệu chứng được cải thiện sau khi ngưng thuốc, có thể xem xét việc điều trị trở lại. Bệnh nhân cần được thông báo về những hội chứng thần kinh cảm giác ngoại biên có khả năng dai dẳng sau khi ngưng điều trị. Dị cảm trung bình cục bộ hoặc dị cảm có thể gây trở ngại các chức năng hoạt động dai dẳng hơn 3 năm sau khi ngưng điều trị hỗ trợ.

Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục

Một số trường hợp rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân hoá trị kết hợp có oxaliplatin. Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục hiếm gặp, có khả năng hồi phục và nhanh chóng phát triển thành các triệu chứng thần kinh, có thể gồm co giật, tăng huyết áp, đau đầu, lú lẫn, mù, các rối loạn thị giác và thần kinh khác. Chẩn đoán hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có khả năng hồi phục dựa trên hình ảnh não, chủ yếu là hình ảnh chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI).

Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất nước và thay đổi về huyết học

Độc tính tiêu hoá biểu hiện bởi nôn và buồn nôn đòi hỏi phải có biện pháp dự phòng và/hoặc liệu pháp chống nôn.

Tiêu chảy nặng và/hoặc nôn đặc biệt là khi dùng phối hợp oxaliplatin với 5-fluorouracil có thể gây ra tình trạng mất nước, liệt ruột, tắc ruột, hạ kali huyết, toan chuyển hoá và suy thận.

Nếu độc tính huyết học xảy ra (bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/l$ hoặc tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$), phải tạm hoãn đợt điều trị kế tiếp cho đến khi kết quả về bình thường. Phải thử máu trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi đợt điều trị.

Ức chế tuỷ xương có thể xảy ra khi hoá trị đồng thời. Bệnh nhân suy tuỷ xương nặng và kéo dài có nguy cơ cao bị biến chứng nhiễm trùng. Nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu và sốc nhiễm trùng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với oxaliplatin kể cả các trường hợp từ vong. Nếu có bất kỳ các dấu hiệu trên, phải ngưng sử dụng thuốc oxaliplatin.

Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ tiêu chảy/ nôn, viêm niêm mạc/ viêm miệng và giảm bạch cầu trung tính sau khi dùng oxaliplatin và 5-fluorouracil để họ có thể thông báo khẩn cấp cho bác sĩ điều trị để có biện pháp điều trị thích hợp.

Nếu viêm niêm mạc/ viêm miệng xảy ra, có kèm theo hay không kèm theo giảm bạch cầu trung tính, cần hoãn đợt điều trị kế tiếp cho đến khi các tác dụng không mong muốn này hồi phục về mức 1 hoặc thấp hơn, và/ hoặc khi lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Khi oxaliplatin được phối hợp với 5-fluorouracil (có hay không có acid folinic), liều 5-fluorouracil cần được điều chỉnh tuỳ theo độc tính.

Nếu bị tiêu chảy độ 4, giảm bạch cầu trung tính độ 3-4 (bạch cầu trung tính $< 1 \times 10^9/L$), giảm tiểu cầu độ 3-4 (tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$), thì phải giảm liều oxaliplatin từ 85 xuống 65 mg/m^2 (điều trị di căn) hoặc xuống 75 mg/m^2 (điều trị hỗ trợ) cùng với việc giảm liều 5-fluorouracil.

Phổi

Trong trường hợp có triệu chứng hô hấp không giải thích được như ho khan, khó thở, ran nổ ở phổi hoặc hình ảnh thâm nhiễm trên X quang phổi, cần ngưng dùng oxaliplatin ngay cho đến khi các thăm khám chuyên sâu hơn ở phổi loại trừ bệnh phổi mô kẽ.

Rối loạn máu

Hội chứng tăng urê tán huyết là một tác dụng không mong muốn gây nguy hiểm đến tính mạng (tần suất không rõ). Cần ngưng dùng oxaliplatin khi có những dấu hiệu đầu tiên hoặc có bất cứ bằng chứng nào về thiếu máu tán huyết mao mạch, ví dụ như sụt giảm nhanh hemoglobin cùng với giảm tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh, tăng creatinin huyết thanh, tăng nitơ urê máu hoặc LDH. Suy thận có thể không hồi phục sau khi ngưng điều trị và có thể cần tiến hành lọc máu.

Kéo dài khoảng QT

Khoảng QT cần được theo dõi chặt chẽ một cách thường xuyên trước và sau khi dùng oxaliplatin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc khuynh hướng kéo dài QT, những người đang dùng các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT, và những người bị rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ calci máu hoặc hạ magesi máu. Trong trường hợp kéo dài QT, cần ngưng dùng oxaliplatin.

Tiêu cơ vân

Tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân dùng oxaliplatin, kể cả các trường hợp tử vong. Trong trường hợp đau cơ và sưng, kèm theo yếu, sốt hoặc nước tiểu sẫm màu, cần ngưng điều trị với oxaliplatin. Nếu đã xác định được chứng tiêu cơ vân, cần tiến hành điều trị thích hợp. Thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc gây tiêu cơ vân với oxaliplatin.

Loét đường tiêu hoá/ Loét xuất huyết và thủng đường tiêu hoá

Điều trị với oxaliplatin có thể gây loét đường tiêu hoá và các biến chứng khác, như loét xuất huyết và thủng tá tràng, có thể gây tử vong. Trong trường hợp bị loét đường tiêu hoá, cần ngưng dùng oxaliplatin và tiến hành điều trị thích hợp.

Gan

Nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc tăng áp tĩnh mạch cửa không rõ là do di căn gan, cần xem xét đến trường hợp rối loạn mạch máu gan do thuốc rất hiếm khi xảy ra.

Sinh sản

Bệnh nhân nam dùng oxaliplatin không nên có con trong thời gian điều trị và trong vòng 6 tháng sau khi điều trị, và nên bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị do oxaliplatin có thể làm mất khả năng sinh sản không hồi phục.

Phụ nữ không nên có thai trong thời gian điều trị với oxaliplatin và nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Thân trọng đối với thành phần lactose của thuốc

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

- Nhôm được xem là gây thoái biến hay vô hiệu hợp chất platin, do đó không nên dùng kim tiêm hay bộ truyền tĩnh mạch có những bộ phận có chứa nhôm có thể tiếp xúc với thuốc để pha hay tiêm thuốc.
- Không nên dùng oxaliplatin khi chưa pha loãng.

- Oxaliplatin không nên dùng chung với những thuốc khác hay không nên tiêm truyền cùng một lúc với các thuốc khác trên cùng một đường truyền.
- Oxaliplatin tương kỵ với các thuốc có tính kiềm hay dung dịch kiềm, vì thế không nên dùng oxaliplatin với Natri clorid hay bất kỳ dịch truyền nào có chứa clorid.
- Kiểm tra dung dịch về các phần tử lạ và sự đổi màu trước khi sử dụng. Quan sát kỹ lọ thuốc trước khi dùng, chỉ sử dụng khi lọ thuốc trong suốt không có cặn.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Cho đến nay, chưa có đủ thông tin về tính an toàn của thuốc đối với phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính trên khả năng sinh sản đã được ghi nhận. Do đó, oxaliplatin không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai và trên phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai.

Chỉ nên sử dụng oxaliplatin sau khi đã có những đánh giá thích hợp trên bệnh nhân về nguy cơ đối với thai nhi và phải được sự đồng ý của bệnh nhân.

Phải sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị và trong khoảng 4 tháng sau khi ngừng điều trị đối với phụ nữ.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Chống chỉ định oxaliplatin đối với phụ nữ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể gây chóng mặt, vấn đề về thị lực, gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu gặp phải các tác dụng không mong muốn trên khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Oxaliplatin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp oxaliplatin với natalizumab và vắc xin sống. Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có oxaliplatin) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Dùng phác đồ oxaliplatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin đồng thời với các thuốc chống đông máu có khả năng kéo dài thời gian prothrombin và INR. Bệnh nhân sử dụng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR.

Phối hợp oxaliplatin với aminoglycosid, polymyxin, capreomycin, thuốc lợi tiểu có thể làm gia tăng nguy cơ độc thận và độc tính trên tai.

Trastuzumab có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Hệ thần kinh:

Bệnh về thần kinh cảm giác ngoại biên có thể tăng lên, liên quan đến liều và bệnh có thể được cải thiện nếu giảm hoặc ngưng dùng thuốc. Bệnh về thần kinh được xem là những nghiên cứu đặc biệt về thang độc tính thần kinh có một số thay đổi so với tiêu chuẩn thông thường của Viện ung thư quốc gia, phiên bản 2. Trong những nghiên cứu trước đây, những thông tin về bệnh thần kinh được thu thập có công bố rằng oxaliplatin có liên quan đến hai loại bệnh thần kinh.

Hội chứng cấp tính về thần kinh cảm giác, nhanh hồi phục, thuộc thần kinh ngoại vi chính yếu, bệnh này có sự bắt đầu mạnh mẽ, có biểu hiện trong vòng 1 hoặc 2 giờ sử dụng, và có thể hết trong vòng 14 giờ, có thể tái phát khi dùng thêm liều. Triệu chứng bệnh có thể xảy ra sớm hay trầm trọng nếu gặp nhiệt độ lạnh hay tiếp xúc lạnh và bệnh nhân có thể có các dấu hiệu dị cảm, loạn cảm và giảm cảm giác thoáng qua trên tay, chân, quanh miệng hoặc cổ họng. Co cứng hàm, cảm giác bất thường ở vùng lưỡi, loạn vận ngôn, đau mắt và cảm giác nặng ngực cũng được quan sát thấy. Hội chứng cấp tính về thần kinh cảm giác, nhanh hồi phục được tìm thấy trong khoảng 56% bệnh nhân dùng oxaliplatin phối hợp 5-FU/LV. Trong một số trường hợp, độc tính cấp trên thần kinh mang tính chu kỳ được quan sát thấy ở khoảng 30% bệnh nhân. Nước đá (dùng trong trường hợp bệnh về đàm) nên được tránh trong suốt quá trình sử dụng oxaliplatin, vì nhiệt độ lạnh có thể làm trầm trọng thêm triệu chứng cấp tính của bệnh thần kinh.

Hội chứng loạn cảm cấp tính vùng họng-thanh quản chiếm khoảng 1~2% (mức 3/4) đối với bệnh nhân ung thư kết-trực tràng chưa được điều trị trước đây và các bệnh nhân đã được điều trị, hội chứng này biểu hiện bằng cảm giác chủ quan như khó nuốt, khó thở mà không có bất kỳ bằng chứng khách quan nào về co thắt thanh quản, co thắt phế quản (không thở khò khè, không ngáy).

Bệnh thần kinh cảm giác dai dẳng, thuộc thần kinh ngoại vi chính yếu (kéo dài >14 ngày) được biểu hiện bằng các dấu hiệu dị cảm, loạn cảm, giảm cảm giác, nhưng cũng có thể bao gồm sự thiếu nhận cảm về bản thân liên quan đến các hoạt động hàng ngày (như là sự khó chịu trong việc viết, khâu vá, gấp, đi lại). Những triệu chứng trên của thần kinh xảy ra trong khoảng 48% bệnh nhân sử dụng oxaliplatin phối hợp 5-FU/LV. Bệnh thần kinh dai dẳng có thể xảy ra mà không có triệu chứng cấp tính nào trước. Phần lớn bệnh nhân (khoảng 80%) thường xảy ra bệnh

thần kinh cấp độ 3 do tiến triển từ các triệu chứng cấp 1 hoặc 2 trước đó. Triệu chứng có thể cải thiện nếu ngưng điều trị bằng oxaliplatin.

Huyết học:

Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu, và giảm bạch cầu có thể xảy ra khi sử dụng oxaliplatin. Tỷ lệ mắc phải tất cả các trường hợp xuất huyết ở nhóm dùng oxaliplatin thường cao hơn đối với nhóm dùng fluorouracil. Đối với các bệnh nhân ung thư kết-trực tràng di căn sử dụng oxaliplatin, oxaliplatin/5-FU/leucovorin hoặc 5-FU/ leucovorin, tỷ lệ mắc phải các tác động cấp 3/4 trên huyết học gồm có thiếu máu (1%, 2%, 2%), giảm bạch cầu (0%, 19%, 1%), giảm bạch cầu trung tính (0%, 44%, 5%) và giảm tiểu cầu (3%, 4%, 0%), tương ứng với các nhóm. Sốt giảm bạch cầu trung tính được báo cáo ở 6% bệnh nhân sử dụng 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin.

Hệ tiêu hóa:

Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm niêm mạc/ viêm dạ dày, đau bụng đều xảy ra với bệnh nhân dùng oxaliplatin. Đối với các bệnh nhân ung thư kết-trực tràng di căn được điều trị bằng oxaliplatin, oxaliplatin/5-FU/leucovorin hoặc 5-FU/ leucovorin, tỷ lệ bệnh với độc tính độ 3-4 gồm có buồn nôn (4%, 11%, 4%), nôn (4%, 9%, 4%), tiêu chảy (4%, 11%, 3%) và viêm dạ dày (0%, 3%, 3%), tương ứng với các nhóm. Tỷ lệ mắc phải các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa ở các bệnh nhân chưa được điều trị và đã được điều trị trước đó được xem như là một chu kỳ chéo. Khuyến cáo dùng trước bằng các thuốc chống nôn, bao gồm cả thuốc phong bế thụ thể 5-HT₃. Tiêu chảy và viêm niêm mạc có thể nặng hơn khi phối hợp của oxaliplatin và 5-FU/LV, và nên có biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

Ngoài da:

Đã có báo cáo về hội chứng tay chân, rụng tóc xảy ra khi dùng oxaliplatin. Oxaliplatin không làm tăng tỷ lệ rụng tóc so với khi đơn trị liệu bằng 5-FU/LV. Chưa có báo cáo đầy đủ về trường hợp rụng tóc.

Hệ tim mạch:

Chứng mạch nhanh được báo cáo là xảy ra đối với > 2% và < 5% bệnh nhân ung thư kết-trực tràng di căn sử dụng oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin. Hiếm gặp viêm tĩnh mạch.

Độc tính trên phổi:

Oxaliplatin được xem là có liên quan đến chứng xơ hóa phổi (<1% bệnh nhân), có thể gây tử vong. Tỷ lệ mắc phải chung của các trường hợp ho, khó thở và thiếu oxy là 43% (cho tất cả các độ độc) và 7% (độ độc 3 và 4) ở nhóm dùng oxaliplatin kết hợp 5-FU/LV so với 32% (tất cả độ

độc) và 5% (độ độc 3 và 4) ở nhóm dùng irinotecan kết hợp 5-FU/LV, các bệnh nhân này không xác định được thời gian bệnh và chưa được điều trị ung thư kết-trực tràng trước đây. Trong các trường hợp xảy ra các triệu chứng về hô hấp không rõ căn nguyên như là ho không có đờm, khó thở, khô khè, hoặc dấu hiệu không bình thường của X quang phổi, không nên dùng oxaliplatin cho đến khi có những xét nghiệm kiểm tra thêm về phổi để loại trừ các bệnh phổi kẽ hoặc xơ hóa phổi.

Phản ứng dị ứng:

Các phản ứng dị ứng có tính chất và mức độ nặng tương tự như các hợp chất có chứa platin khác như phát ban, mày đay, ban đỏ, ngứa, và hiếm khi xảy ra co thắt phế quản và hạ huyết áp. Các phản ứng này thường được điều trị bằng epinephrin, corticosteroid, và kháng histamin. Đối với bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên có thể dễ bị mất nước, tiêu chảy, giảm kali huyết và mệt mỏi.

Khi sử dụng oxaliplatin đồng thời với tiêm truyền 5-FU/LV; một số phản ứng phụ có thể xảy ra trong khoảng >2 % và < 5%. Cụ thể là lo lắng, đau cơ, phát ban đỏ, tăng tiết mồ hôi, viêm kết mạc, giảm cân, khô miệng, xuất huyết trực tràng, suy nhược, mất điều hòa, cổ trướng, trĩ, yếu cơ, bồn chồn, tim đập nhanh, đi tiểu bất thường, khô da, ngứa, ho ra máu, ban xuất huyết, xuất huyết âm đạo, phân đen, buồn ngủ, bệnh phổi, viêm trực tràng, co bóp cơ không tự chủ, tắc ruột, viêm nướu răng, cảm giác đau mót, nóng bức, đầy bụng và đầy dăm.

Thân:

Khoảng 5-10% bệnh nhân trong các nhóm tăng độ thanh thải creatinin huyết thanh. Tỷ lệ mắc phải tăng creatinin huyết thanh cấp $\frac{3}{4}$ khi dùng oxaliplatin và 5-FU/LV là 1% ở các bệnh nhân đã được điều trị trước đó.

Gan:

Tăng bilirubin toàn phần xảy ra > 5% bệnh nhân đã được điều trị oxaliplatin. Ít gặp trường hợp tăng transaminase thoáng qua.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có chất giải độc đặc hiệu khi quá liều. Trong trường hợp quá liều, các tác dụng không mong muốn có thể trầm trọng hơn. Nhìn chung, nên điều trị hỗ trợ và kiểm soát thường xuyên các biểu hiện quá liều.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Oxaliplatin là một thuốc chống ung thư chứa platin, thuộc nhóm thuốc alkyl hoá. Thuốc là một phức hợp organoplatin, gồm một nguyên tử platin phức hợp với 1,2 diamino-cyclohexan (DACH) và một ligand oxalat không bền. Oxaliplatin được biến đổi không thông qua enzym

trong dịch sinh lý thành một số phức hợp có hoạt tính nhất thời, bao gồm monoaquo DACH platin và diaquo DACH platin bằng cách chuyển chỗ ligand oxalat. Các phức hợp này liên kết đồng hoá trị với các chuỗi base đặc hiệu của DNA tạo thành liên kết chéo với DNA ở cùng sợi (intrastrand) và đối sợi (interstrand). Các liên kết chéo này ức chế DNA sao chép và phiên mã. Một vài chứng cứ cho thấy sự hiện diện của DACH của oxaliplatin có thể góp phần lớn vào ức chế tổng hợp DNA và độc tính tế bào so với cisplatin và làm mất kháng chéo giữa oxaliplatin và cisplatin. Oxaliplatin không có tính đặc hiệu đối với các pha của chu trình tế bào.

Oxaliplatin có tác dụng chống u carcinoma đại tràng *in vivo*. Hoạt tính hiệp đồng chống tăng sinh tế bào của oxaliplatin và fluorouracil đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* đối với một số mẫu u của đại tràng, vú, bệnh bạch cầu.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Oxaliplatin biến đổi nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hoá không thông qua enzyme thành một loạt các chất chuyển hoá trung gian có hoạt tính chứa gốc platin. Các thông số dược động học chủ yếu đề cập đến các chất này, không phải của chất mẹ.

Phân bố

Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ, khoảng 15% oxaliplatin tồn tại trong tuần hoàn chung, 85% phân bố nhanh vào các tổ chức trong cơ thể và thải trừ qua nước tiểu. Phần các chất chuyển hoá có chứa platin phân bố vào các mô ngoại vi chủ yếu gần không thuận nghịch và tập trung trong hồng cầu, không có hoạt tính. Khoảng 90% platin trong tuần hoàn chung gần không thuận nghịch với protein huyết tương, (chủ yếu với albumin và γ - globulin). Hoạt tính chống ung thư của oxaliplatin chỉ thể hiện ở các loại chất chứa platin có trong phần huyết tương siêu lọc (loại chất đã được sinh chuyển hoá, không gắn kết với protein huyết tương). Tuy nhiên, chưa thiết lập được mối liên quan dược lực học giữa nồng độ các loại chất chứa platin dưới dạng này với tính an toàn và hiệu lực của oxaliplatin.

Chuyển hoá

Thuốc chuyển hoá nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hoá không thông qua enzyme. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy, quá trình chuyển hoá không thông qua trung gian cytochrom. Trong huyết tương của người dùng oxaliplatin đã xác định được 17 chất chuyển hoá chứa gốc platin, trong đó có một số dẫn chất gây độc tế bào như, monocloro 1,2-diaminocyclohexan (DACH) platin, dicloro DACH platin, monoaquo DACH platin, diaquo DACH platin và một số dẫn chất không gây độc tế bào.

Thải trừ

Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Độ thanh thải thận của platin dạng tự do tỷ lệ thuận với tốc độ lọc cầu thận (GFR). Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ một liều duy nhất, các dẫn chất platin thải trừ qua nước tiểu và qua phân với tỷ lệ tương ứng khoảng 54% và 2% trong vòng 5 ngày. Các dẫn chất platin phân bố và thải trừ theo 3 pha. Trong đó có 2 pha phân bố ngắn với nửa đời lần lượt là 0,43 giờ và 16,8 giờ và 1 pha thải trừ dài với nửa đời khoảng 391 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ bột đông khô pha tiêm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Thuốc còn trong bao bì gốc: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Dung dịch sau khi pha loãng: Để đảm bảo an toàn về khía cạnh vi sinh vật và hóa học, dung dịch sau khi pha loãng nên được sử dụng ngay, trong trường hợp không sử dụng ngay, bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C) và sử dụng trong vòng không quá 24 giờ.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN

TCCS.

SẢN XUẤT BỞI:

CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.

797-48 Manghyang-ro, Seonggeo-eup, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Hàn Quốc.

