

Thùng đường tiêu hóa đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng gefitinib. Trong hầu hết các trường hợp, có liên quan đến các yếu tố nguy cơ khác, như: Dùng phối hợp với steroid hoặc NSAID, tiền sử loét dạ dày ruột, tuổi, hút thuốc hoặc ung thư di căn đến ruột.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy: Thuốc có thể gây mệt mỏi, suy nhược, do đó nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu nào về việc sử dụng gefitinib ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản (từ vong sơ sinh sớm sau khi sinh, giảm số con sinh ra còn sống và giảm khối lượng bào thai ở động vật). Không nên dùng gefitinib trong thời gian mang thai trừ khi cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có báo cáo về việc gefitinib có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên gefitinib và các chất chuyển hóa của gefitinib được chứng minh là tích lũy trong sữa của chuột đang cho con bú. Gefitinib chống chỉ định trong thời gian cho con bú và do đó bệnh nhân phải ngưng cho con bú khi sử dụng gefitinib.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Toàn thân: sốt, suy nhược.

Da, móng: mụn trứng cá, khô da, phản ứng ngoài da, ngứa, phát ban, các bệnh về móng.

Mắt: viêm bờ mi, viêm kết mạc, khô mắt.

Tiêu hóa: tiêu chảy, khô miệng, chán ăn.

Gan, thận, phổi: tăng enzym gan. Máu niệu, protein niệu. Bệnh phổi mô kẽ.

Cơ - xương: mệt mỏi, yếu cơ.

Khác: chảy máu cam.

Ít gặp

Trầy xước giác mạc, viêm tụy.

Hiếm gặp

Viêm gan, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Chưa xác định được tần suất

Máu: tăng acid uric huyết, nghẽn mạch do huyết khối.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc miệng.

Khác: hội chứng tiêu khối u, rụng tóc, ức chế tủy xương.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Gefitinib được dùng đường uống vào thời gian nhất định trong ngày, không quan tâm đến bữa ăn. Nếu không thể uống cả viên, phân tán viên trong 120 - 240 ml nước (nước không chứa carbonat, không sử dụng chất lỏng khác) khuấy trong khoảng 15 phút. Sau đó, uống hỗn dịch thu được ngay lập tức hoặc dùng qua ống mũi - dạ dày. Tránh cốc với lượng nước tương tự và uống ngay hoặc dùng qua ống mũi - dạ dày.

Sử dụng cho trẻ em: Do chưa được xác định về hiệu quả và an toàn ở trẻ em dưới 18 tuổi, gefitinib không được chỉ định sử dụng cho trẻ em.

Liều lượng

Uống 250 mg/lần, 1 lần/ngày. Trường hợp bệnh nhân quên uống thuốc và thời gian đến liều tiếp theo lớn hơn 12 giờ, bệnh nhân cần uống ngay liều đã bỏ quên. Không uống liều bỏ quên nếu thời gian còn ít hơn 12 giờ. Không dùng liều gấp đôi (hai liều cùng một lúc) để bù đắp cho một liều bỏ quên.

Suy gan: Bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng (Child-Pugh B hoặc C) do xơ gan có nồng độ gefitinib trong huyết tương tăng. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ các phản ứng phụ. Nồng độ gefitinib huyết tương không tăng ở những bệnh nhân tăng AST, phosphatase kiềm hoặc bilirubin do ung thư di căn vào gan.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều khi $Cl_{cr} > 20$ ml/phút. Hạn chế và thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 20$ ml/phút.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Chuyển hóa CYP2D6 kém: Không cần điều chỉnh liều, tuy nhiên nên được theo dõi chặt chẽ tác dụng phụ.

Điều chỉnh liều do độc tính: Đối với những bệnh nhân bị tiêu chảy (dung nạp thuốc kém), các bệnh về mắt (viêm giác mạc vừa đến nặng), triệu chứng hô hấp (khó thở, ho, sốt) hoặc gặp phản ứng phụ trên da có thể được điều trị thành công bằng cách sử dụng liệu pháp ngắt đoạn ngắn (lên đến 14 ngày) sau đó dùng lại với liều 250 mg. Đối với bệnh nhân không thể dung nạp gefitinib sau liệu pháp ngắt đoạn, nên ngừng sử dụng gefitinib. Những bệnh nhân bị thùng đường tiêu hóa nên ngừng dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (như phenytoin, carbamazepin, rifampicin, các barbiturat hoặc các chế phẩm thảo mộc có chứa có St. John - *Hypericum perforatum*): Có thể làm tăng chuyển hóa và làm giảm nồng độ trong huyết tương của gefitinib, nên làm giảm hiệu quả điều trị của gefitinib. Cần tăng liều gefitinib mới đạt được kết quả điều trị.

Thuốc ức chế CYP3A4: Ở những bệnh nhân có kiểu gen CYP2D6 chuyển hóa kém, khi phối hợp gefitinib với thuốc ức chế CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease) có thể làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ gefitinib trong huyết tương, làm tăng tác dụng phụ.

Warfarin: Tương tác thuốc mạnh có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời gefitinib và warfarin, ví dụ như làm tăng tỉ lệ chỉ số bình thường hóa quốc tế hay chảy máu. Những bệnh nhân dùng đồng thời warfarin và gefitinib nên được theo dõi sự thay đổi thời gian prothrombin hoặc INR thường xuyên.

Thuốc ảnh hưởng đến tiết acid dạ dày: Khi sử dụng gefitinib cùng với những thuốc làm tăng kéo dài pH dạ dày ở mức cao (như thuốc ức chế bơm proton hay thuốc đối kháng thụ thể H_2) có thể làm giảm nồng độ gefitinib trong huyết tương, từ đó làm giảm hiệu quả điều trị gefitinib.

Thuốc chống ung thư: Sử dụng đồng thời gefitinib có thể làm trầm trọng thêm tình trạng giảm bạch cầu do vinorelbin gây ra.

Quá liều và xử trí

Không có trị liệu đặc biệt trong trường hợp quá liều gefitinib và chưa xác định được các triệu chứng quá liều. Tuy nhiên, trong nghiên cứu lâm sàng pha I, một số ít bệnh nhân đã được điều trị bằng liều lên đến 1 000 mg/ngày. Đã ghi nhận sự tăng tần suất và mức độ trầm trọng của một số phản ứng ngoại ý, chủ yếu là tiêu chảy và ban đỏ da. Các phản ứng ngoại ý do dùng quá liều nên được điều trị triệu chứng, đặc biệt tình trạng tiêu chảy nặng nên được kiểm soát thích hợp.

Cập nhật lần cuối: 2017.

GEMCITABIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Gemcitabine hydrochloride.

Mã ATC: L01BC05.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm chống chuyển hóa, nucleosid pyrimidin tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột để pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 200 mg; 1 g; 1,5 g; 2 g.

Túi truyền tĩnh mạch: 1,2 g/120 ml; 1,6 g/160 ml; 1,8 g/180 ml; 2 g/200 ml; 2,2 g/220 ml.

Dược lực học

Gemcitabin là chất chống chuyển hóa pyrimidin, có tác dụng ức chế tổng hợp DNA do ức chế DNA polymerase và ribonucleotid reductase đặc hiệu cho pha S của chu kỳ phân bào. Trong tế bào, gemcitabin bị phosphoryl hóa bởi deoxycytidin kinase thành gemcitabin monophosphat; chất này lại bị phosphoryl hóa thành các dẫn chất có hoạt tính là gemcitabin diphosphat và gemcitabin triphosphat. Gemcitabin diphosphat ức chế ribonucleotid reductase nên ức chế tổng hợp DNA còn gemcitabin triphosphat gắn vào DNA và ức chế DNA polymerase.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch, gemcitabin được chuyển hóa bởi cytidin deaminase ở gan, thận, máu và các mô khác. Thời gian đạt đỉnh huyết tương là 30 phút sau khi truyền xong. Phân bố: Nếu truyền dưới 70 phút: 50 lít/m²; truyền lâu: 370 lít/m². Thuốc ít gắn vào protein huyết tương. Gemcitabin được chuyển hóa trong tế bào bởi các nucleosid kinase thành các diphosphat và triphosphat nucleosid có hoạt tính. Phụ nữ có độ thanh thải thuốc thấp hơn 25% so với nam giới. Nửa đời thải trừ của gemcitabin nếu thời gian truyền ≤ 1 giờ: 42 - 94 phút; nếu thời gian truyền 3 - 4 giờ: 4 - 10,5 giờ. Nửa đời thải trừ khỏi tế bào của gemcitabin triphosphat là 0,7 - 12 giờ. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (92 - 98%, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa uracil không có hoạt tính) và qua phân (< 1%).

Chỉ định

Kết hợp với carboplatin trong điều trị ung thư buồng trứng tiến triển mà tái phát ít nhất 6 tháng sau liệu pháp hóa trị có platin.

Kết hợp với paclitaxel trong điều trị ban đầu ung thư vú di căn sau thất bại với liệu pháp hóa trị hỗ trợ có anthracyclin.

Điều trị ban đầu cho ung thư biểu mô tuyến tụy tiến triển tại chỗ (giai đoạn II hoặc III không thể phẫu thuật được), hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy di căn (giai đoạn IV). Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân đã điều trị 5-FU trước đó.

Kết hợp với cisplatin trong điều trị khởi đầu ung thư phổi không phải tế bào nhỏ không phẫu thuật được, tiến triển tại chỗ (giai đoạn IIIA hoặc IIIB) hoặc có di căn (giai đoạn IV) (đơn trị liệu gemcitabin ở người già và trong điều trị hỗ trợ; cách khác kết hợp với cisplatin).

Điều trị ung thư bàng quang tiến triển hoặc di căn (phối hợp với cisplatin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với gemcitabin hydroclorid.

Phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Ở người cao tuổi, độ thanh thải thuốc giảm và nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài hơn nên có thể phải giảm liều.

Phụ nữ có độ thanh thải thuốc thấp hơn và có nửa đời thuốc lâu hơn nên phải theo dõi để giảm liều nếu cần thiết.

Người suy gan, có tiền sử viêm gan, bị di căn ở gan, xơ gan, nghiện rượu vì thuốc có thể làm cho bệnh cũ nặng lên.

Người suy thận.

Phải theo dõi công thức máu, số lượng tiểu cầu trước mỗi lần dùng. Xác định chức năng gan và chức năng thận trước mỗi lần dùng thuốc, định kỳ và sau khi ngừng thuốc.

Theo dõi điện giải bao gồm cả kali, magnesi, calci khi kết hợp với trị liệu bằng cisplatin.

Thuốc có thể gây buồn ngủ. Bệnh nhân đang dùng gemcitabin không nên lái xe và vận hành máy.

Các ADR nghiêm trọng trên phổi, đôi khi gây tử vong, bao gồm phù phổi, viêm phổi kẽ, xơ hóa phổi và hội chứng suy hô hấp cấp

(ARDS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng một hoặc nhiều liều gemcitabin hydroclorid. Nên ngừng dùng thuốc ngay lập tức và can thiệp các biện pháp chăm sóc hỗ trợ thích hợp (ví dụ như sử dụng thuốc lợi tiểu, corticosteroid) ở những bệnh nhân xuất hiện các ADR như vậy.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai, có thể gây quái thai, làm thai chết (trên thực nghiệm). Nếu dùng cho bệnh nhân mang thai hoặc có thai trong thời gian trị liệu thì phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có qua sữa không. Phụ nữ cho con bú ngừng cho con bú trong quá trình điều trị gemcitabin và 1 tuần sau khi dùng liều cuối cùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Rất thường gặp**

Tim mạch: phù ngoại vi (20%), phù (13%).

TKTW: đau (10 - 48%), sốt (30 - 41%), ngủ gà (5 - 11%).

Da: nổi mẩn (24 - 30%), rụng tóc (15 - 18%), ngứa (13%).

Tiêu hóa: buồn nôn/nôn (64 - 71%), táo bón (10 - 31%), ỉa chảy (19 - 30%), viêm miệng (10 - 14%).

Huyết học: thiếu máu (65 - 73%; độ 4: 1 - 3%), giảm bạch cầu (62 - 71%), giảm bạch cầu trung tính (61 - 63%; độ 4: 6 - 7%), giảm tiểu cầu (24 - 47%), xuất huyết (4 - 17%). Ức chế tủy là nguyên nhân làm hạn chế liều.

Gan: tăng transaminase (67 - 78%), tăng phosphatase kiềm (55 - 77%), tăng bilirubin (13 - 26%).

Thận: protein niệu (10 - 45%), đái ra máu (13 - 35%), tăng nitơ urê huyết (8 - 16%).

Hô hấp: khó thở (6 - 23%).

Khác: hội chứng giống cúm (19%), nhiễm khuẩn (8 - 16%).

Thường gặp

Tại chỗ: kích ứng tại chỗ tiêm (4%).

Thần kinh - cơ - xương: loạn cảm (2 - 10%).

Thận: tăng creatinin (2 - 8%).

Hô hấp: co thắt phế quản (< 2%).

Ít gặp

Hội chứng suy hô hấp cấp ở người trưởng thành, phản vệ, chán ăn, loạn nhịp tim, nổi phỏng ở da, viêm mô, tai biến mạch não, suy tim sung huyết, run cơ, ho, viêm họng, đỏ mắt, hoại tử, tăng GGT, nhức đầu, hội chứng tăng urê huyết tán, phản ứng độc ở gan, tăng huyết áp, mất ngủ, viêm phổi kẽ, suy gan, mệt mỏi, nhồi máu cơ tim, viêm mạch ngoại vi, điểm xuất huyết dưới da, phù phổi, hội chứng viêm sau chiếu xạ, suy thận, suy hô hấp, viêm mũi, nhiễm khuẩn huyết, loạn nhịp trên thất, mệt mỏi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phần lớn các ADR hay gặp của gemcitabin là có thể phục hồi và không đòi hỏi phải ngừng hẳn trị liệu dù có thể phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi bệnh nhân định kỳ về huyết học (công thức máu, số lượng tiểu cầu), đánh giá chức năng gan, thận, phổi, nhất là những bệnh nhân đã hoặc đang có bệnh ở các cơ quan này.

Nếu bệnh nhân bị ADR thì phải điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ thích hợp; có thể phải xem xét việc điều chỉnh liều trong chu kỳ hoặc điều chỉnh liều ở chu kỳ kế tiếp.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm về thuốc chống ung thư chỉ định và theo dõi điều trị.

Pha thuốc: Pha thuốc bằng dung dịch natri clorid 0,9% để đạt nồng

độ thuốc trong dung dịch (không có chất bảo quản) là 38 mg/ml (nồng độ tối đa 40 mg/ml; không pha đặc hơn vì thuốc không hòa tan hết). Với lọ chứa 200 mg bột: thêm 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Với lọ chứa 1 000 mg thêm vào 25 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Thể tích toàn phần sau đó là 5,26 ml với lọ chứa 200 mg; là 26,3 ml với lọ chứa 1 000 mg. Nồng độ gemcitabin có trong đó là 38 mg/ml (tính cả thể tích của thuốc bột đã bị choán chỗ). Lắc mạnh để thuốc hòa tan hết. Sau đó pha loãng tiếp bằng natri clorid 0,9% để đạt nồng độ 0,1 mg/ml. Phải mang các phương tiện bảo hộ (áo blouse, găng, khẩu trang, kính) khi pha thuốc trong phòng kín. Nếu bị thuốc dây vào mắt, vào da phải rửa ngay bằng nhiều nước.

Trước khi truyền thuốc phải kiểm tra bằng mắt xem có tủa và bị biến màu không. Nếu có tủa thì không được dùng. Thuốc không sử dụng và lọ, bơm kim tiêm, dây truyền... phải hủy theo đúng quy trình.

Gemcitabin chỉ được dùng mỗi tuần một lần, mỗi lần truyền trong 30 phút. Không truyền lâu quá 60 phút vì làm tăng tích tụ chất chuyển hóa có hoạt tính dẫn đến tăng độc tính của thuốc. Không được dùng quá 1 lần trong tuần. Nếu dùng tuần 5 ngày liên tiếp, bệnh nhân không dung nạp mà biểu hiện là hạ huyết áp và xuất hiện triệu chứng như bị cúm chỉ ở liều 10 mg/m²/ngày. Nếu dùng tuần 2 lần, liều dung nạp tối đa chỉ là 65 mg/m² khi truyền trên 30 phút và là 150 mg/m² khi tiêm trên 5 phút. Trong phác đồ này, độc tính xuất hiện là giảm tiểu cầu, triệu chứng như bị cúm và đặc biệt là suy nhược. Nếu thuốc bị thoát mạch thì phải ngừng truyền ngay; chuyển sang truyền ở tĩnh mạch khác.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Dùng đơn thuần: Liều khuyến dùng là 1 000 mg/m² mỗi lần; tuần 1 lần trong 3 tuần; nghỉ 1 tuần (chu kỳ 4 tuần). Có thể phải chỉnh liều của chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Dùng kết hợp: Liều khuyến dùng là 1 000 mg/m², 1 lần vào các ngày 1, 8, 15 của chu kỳ 28 ngày. Cũng có thể theo phác đồ 1 250 mg/m²/ngày vào các ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể phải chỉnh liều cho liều tiếp theo trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết. Dùng cisplatin với liều từ 75 - 100 mg/m²; 3 tuần 1 lần.

Ung thư tụy:

Liều khuyến dùng là 1 000 mg/m²; tuần 1 lần trong 7 tuần liên tiếp rồi nghỉ 1 tuần. Sau đó theo chu kỳ 4 tuần: Mỗi tuần dùng 1 lần trong 3 tuần liên tiếp rồi nghỉ 1 tuần. Có thể phải chỉnh liều cho lần tiếp theo trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Ung thư bàng quang:

Liều khuyến dùng là 1 000 mg/m²; truyền vào các ngày 1, 8, 15 trong chu kỳ 28 ngày, kết hợp với cisplatin. Cisplatin được dùng với liều 70 mg/m² vào ngày 1 hay ngày 2 của mỗi chu kỳ 28 ngày. Dùng cisplatin sau khi đã truyền gemcitabin. Lặp lại chu kỳ này.

Đưa thuốc vào bàng quang: 2 000 mg (pha trong 100 ml nước muối sinh lý), giữ thuốc trong bàng quang 1 giờ; 2 lần mỗi tuần trong 3 tuần. Cứ mỗi 4 tuần lại lặp lại. Dùng ít nhất 2 chu kỳ như vậy.

Ung thư vú (trị liệu kết hợp với paclitaxel):

Truyền paclitaxel (175 mg/m²) vào ngày 1 trong 3 giờ; sau đó truyền tĩnh mạch gemcitabin (1 250 mg/m²) trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể phải chỉnh liều trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết. Trước khi được tiến hành trị liệu, bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu hạt > 1 500/mm³.

Ung thư buồng trứng (trị liệu kết hợp với carboplatin):

Liều gemcitabin được khuyến dùng là 1 000 mg/m² vào các ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Carboplatin được truyền vào ngày 1, sau khi đã truyền xong gemcitabin. Liều carboplatin được tính sao cho đạt được diện tích vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) là 4,0 mg/ml × phút. Có thể phải chỉnh liều gemcitabin cho liều sau trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Điều chỉnh liều do tác dụng phụ ngoài huyết học:

ADR ngoài huyết học: Phải theo dõi hội chứng tăng urê do tan huyết và ngừng ngay gemcitabin ở bệnh nhân bị thiếu máu có tan huyết do bệnh vi mạch, tăng bilirubin huyết thanh hoặc LDH, tăng hồng cầu lưới, giảm tiểu cầu nặng có hoặc không có suy thận.

Giảm 50% liều ở bệnh nhân bị ung thư buồng trứng tiến triển bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn và nôn). Giảm 50% liều hoặc ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân bị ung thư vú di căn bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn), căn bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn, rụng tóc).

Phải ngừng hoặc giảm 50% liều gemcitabin ở bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn, rụng tóc).

Ngừng ngay dùng thuốc và điều trị hỗ trợ (loại niệu, corticosteroid) ở bệnh nhân bị độc nặng ở phổi.

Phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng gemcitabin nếu bị các ADR nặng và giải quyết các ADR (trừ nôn và buồn nôn).

Điều chỉnh liều do tác dụng phụ tại huyết học: ADR tại huyết học là nguyên nhân chính hạn chế liều dùng gemcitabin trong điều trị. Ung thư buồng trứng tiến triển: Liều trong một chu kỳ được điều chỉnh theo số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu vào ngày thứ 8. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$; số lượng tiểu cầu $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 1 000 - 1 499/mm³ và/hoặc tiểu cầu 75 000 - 99 999/mm³: Giảm 50% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt < 1 000/mm³ và/hoặc tiểu cầu < 75 000/mm³: Ngừng dùng thuốc.

Trong trị liệu kết hợp với carboplatin, liều gemcitabin ở các chu kỳ tiếp theo được điều chỉnh theo mức độ bị độc tính. Liều gemcitabin ở các chu kỳ kế tiếp giảm còn 800 mg/m² vào ngày 1 và ngày 8 nếu có 1 trong các biểu hiện độc sau: Số lượng bạch cầu hạt < 500 /mm³ trong hơn 5 ngày hoặc < 100/mm³ trong hơn 3 ngày, sốt có giảm bạch cầu trung tính, tiểu cầu < 25 000/mm³ hoặc có thể lùi chu kỳ hơn 1 tuần do độc tính. Nếu một trong các độc tính vẫn tái xuất hiện sau khi đã giảm liều ban đầu thì chỉ truyền gemcitabin 800 mg/m² vào ngày 1 cho chu kỳ sau.

Ung thư vú di căn: Liều được điều chỉnh theo số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu vào ngày thứ 8. Bệnh nhân có bạch cầu hạt $\geq 1\ 200/\text{mm}^3$, tiểu cầu > 75 000/mm³: Không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 1 000 - 1 199/mm³ hoặc tiểu cầu 50 000 - 75 000/mm³: dùng 75% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 700 - 999/mm³ và tiểu cầu < 50 000/mm³: Ngừng dùng thuốc.

Ung thư tụy và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ: Bệnh nhân có bạch cầu hạt $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ và tiểu cầu $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$: Không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 500 - 999/mm³ hoặc tiểu cầu 50 000 - 99 999/mm³: Dùng 75% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt < 500/mm³ hoặc tiểu cầu < 50 000/mm³: Ngừng thuốc cho đến khi số lượng các tế bào vượt các mức trên.

Tương tác thuốc

Gemcitabin làm tăng nồng độ/tác dụng của bleomycin, fluorouracil, natalizumab, vắc xin (sống).

Gemcitabin làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bất hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của gemcitabin.

Cây cúc tím châu Âu *Echinacea purpurea* làm giảm nồng độ/tác dụng của gemcitabin.

Tương tác với chiếu xạ:

Xạ trị đồng thời hoặc cách nhau ≤ 7 ngày: Độc tính phụ thuộc vào nhiều yếu tố, nhất là vào liều gemcitabin, tần suất dùng, liều chiếu xạ, cách lên kế hoạch xạ trị, mô đích, thể tích bị chiếu xạ. Cần đặc biệt chú ý ở bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ vì đã thấy gemcitabin làm tăng nhạy cảm với tia xạ dẫn đến các ADR nặng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng (viêm thực quản,

viêm phổi, nhất là ở bệnh nhân có thể tích bị chiếu xạ lớn). Có thể kết hợp gemcitabin liều thấp với chiếu xạ liều thấp (gemcitabin: 600 mg/m², 4 lần; cisplatin: 80 mg/m², 2 lần; chiếu xạ 66Gy) trong chu kỳ 6 tuần với độc tính có thể dự đoán được.

Xạ trị không đồng thời hoặc cách nhau > 7 ngày: Không thấy có tăng độc tính nếu gemcitabin được dùng trước chiếu xạ trên 7 ngày, ngoài tái phát phản ứng do chiếu xạ.

Tương kỵ

Gemcitabin hydroclorid tương kỵ vật lý với aciclovir natri, amphotericin B, cefoperazon natri, cefotaxim natri, furosemid, ganciclovir natri, imipenem có cilastatin natri, irinotecan, methotrexat natri, methylprednisolon natri succinat, mezlocilin natri, mitomycin, piperacilin natri, piperacilin có tazobactam, prochlorperazin edisilat.

Không pha thuốc bằng các dung môi khác ngoài natri clorid 0,9%. Không trộn thuốc với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là ức chế tủy, loạn cảm, viêm niêm mạc, loét da, nổi mẩn, các triệu chứng nặng của ADR. Không có thuốc đặc trị ngộ độc gemcitabin. Điều trị quá liều là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu sớm thì có thể dùng thuốc chống nôn và thuốc chống ỉa chảy để giảm nhẹ triệu chứng.

Theo dõi cân bằng nước - điện giải ở bệnh nhân bị mất nước, nôn hoặc ỉa chảy nặng.

Với tủy xương bị ức chế: Dùng các yếu tố kích thích tạo bạch cầu (filgrastim 5 microgam/kg/ngày, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút.

Cập nhật lần cuối: 2018.

GEMFIBROZIL

Tên chung quốc tế: Gemfibrozil.

Mã ATC: C10AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 300 mg.

Viên nén: 600 mg.

Dược lực học

Gemfibrozil là một chất tương tự acid fibric không có halogen và là thuốc chống tăng lipid huyết. Gemfibrozil làm giảm nồng độ lipoprotein giàu triglycerid, như VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp), tăng nhẹ nồng độ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) và có tác dụng khác nhau trên LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp). Tác dụng trên nồng độ VLDL có thể chủ yếu do tăng hoạt tính của lipoprotein lipase, đặc biệt trong cơ, dẫn đến tăng thủy phân lượng triglycerid trong VLDL và tăng dị hóa VLDL. Gemfibrozil làm giảm thu nhận acid béo và ức chế tạo VLDL ở gan. Gemfibrozil còn làm thay đổi thành phần của VLDL do làm giảm sản sinh ở gan apoC-III là chất ức chế hoạt tính của lipoprotein lipase và cũng làm giảm tổng hợp triglycerid trong VLDL ở gan.

Cùng với tác dụng trên lipid huyết, gemfibrozil còn có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu, nên làm giảm nguy cơ về bệnh tim mạch.

Tác dụng lâm sàng của gemfibrozil hoặc của bất cứ thuốc thuộc dẫn xuất acid fibric nào khác trên nồng độ lipoprotein phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của lipoprotein tùy theo tăng hoặc không tăng lipoprotein huyết. Người tăng lipid máu đồng hợp tử apoE2/apoE2 đáp ứng tốt nhất với liệu pháp gemfibrozil.

Liệu pháp gemfibrozil ở người tăng triglycerid thường gây giảm nồng

độ triglycerid trên 30% và tăng nồng độ HDL cholesterol từ 6 - 10% trong một số thử nghiệm lâm sàng. Gemfibrozil có tác dụng tốt ở người tăng triglycerid huyết nặng và có hội chứng vi thể dưỡng chấp huyết. Trong khi liệu pháp đầu tiên là phải loại trừ chất béo khỏi chế độ ăn với mức tối đa có thể được, thì gemfibrozil giúp vừa làm tăng hoạt tính của lipoprotein lipase vừa làm giảm tổng hợp triglycerid ở gan. Ở người bệnh này, liệu pháp duy trì với gemfibrozil có thể giữ nồng độ triglycerid dưới 600 - 800 mg/dl tức 6,8 - 9 mmol/lit để dự phòng biến chứng viêm tụy và u vàng phát ban.

Dược động học

Gemfibrozil được hấp thu nhanh và nhiều (sinh khả dụng: 98 ± 1%), đạt cao nhất khi uống trước bữa ăn 30 phút. Thuốc đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong vòng 1 - 2 giờ. Hơn 97% gemfibrozil gắn với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ là 1,5 giờ. Thuốc phân bố rộng và nồng độ trong gan, thận và ruột cao hơn nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 0,14 ± 0,03 lít/kg. Thuốc qua được hàng rào nhau thai ở khỉ. Gemfibrozil bài tiết chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid; 60 - 90% liều uống bài tiết qua nước tiểu và 6% qua phân. Sự bài tiết gemfibrozil ở người suy thận tuy có giảm, nhưng giảm ít hơn so với những fibrat khác. Độ thanh thải: 1,7 ± 0,4 ml/phút/kg.

Chỉ định

Gemfibrozil được phối hợp với chế độ ăn kiêng và thay đổi lối sống phù hợp để điều trị rối loạn lipid huyết trong các trường hợp sau:

Tăng triglycerid huyết nặng có kèm theo giảm HDL cholesterol hoặc không;

Rối loạn lipid huyết thể hỗn hợp khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin;

Tăng cholesterol huyết nguyên phát khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

Gemfibrozil được dùng để ngăn ngừa bệnh tim mạch ở bệnh nhân nam giới có tăng cholesterol không phải HDL-cholesterol khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng thận hoặc gan nặng, bệnh đường mật, xơ gan mật tiên phát, bệnh sỏi mật. Quá mẫn với gemfibrozil. Nhạy cảm ánh sáng với các thuốc fibrat. Không dùng thuốc cùng với repaglinid, simvastatin, dasabuvir.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị: Làm các xét nghiệm để biết chắc nồng độ lipid thực sự không bình thường, cần kiểm tra chức năng tạo máu, chức năng gan. Trước khi tiến hành điều trị với gemfibrozil, phải cố gắng kiểm soát lipid huyết thanh bằng chế độ ăn thích hợp, luyện tập, giảm cân ở người béo phì, và kiểm soát những bệnh khác như đái tháo đường và thiếu năng tuyến giáp đang góp phần gây những bất thường về lipid.

Trong khi điều trị: Định kỳ xét nghiệm lipid huyết thanh và ngừng thuốc nếu tác dụng trên lipid không thỏa đáng sau 3 tháng điều trị. Khi ngừng gemfibrozil, cần có chế độ ăn kiêng gây giảm lipid huyết thanh thích hợp và theo dõi lipid huyết thanh cho tới khi người bệnh ổn định, vì nồng độ triglycerid và cholesterol huyết thanh có thể tăng trở lại mức ban đầu.

Tránh dùng phối hợp với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Các xét nghiệm giám sát chức năng gan như ALAT, ASAT, Alkaline phosphatase, CK và bilirubin cần được theo dõi định kỳ và cần ngừng gemfibrozil nếu có bất thường.

Ngừng thuốc nếu nghi ngờ xuất hiện sỏi mật.

Thận trọng khi dùng kèm với thuốc chống đông, có thể phải giảm liều thuốc chống đông.

Thận trọng khi dùng kèm các statin do tăng ADR trên cơ như viêm