

*Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*



## GEMPLIFE

(Gemcitabin 200mg; 1g)

### THUỐC ĐỘC

*“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”*

*“Để xa tầm tay trẻ em”*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

*Thành phần hoạt chất:*

Mỗi lọ 200mg chứa: Gemcitabin hydroclorid tương đương gemcitabin 200mg.

Mỗi lọ 1000mg chứa: Gemcitabin hydroclorid tương đương gemcitabin 1000mg.

*Thành phần tá dược:* Mannitol, natri acetat, natri hydroxide, acid hydroclorid.

### 2. DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm.

Mô tả dạng bào chế: Bột đông khô màu trắng.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Gemcitabin được chỉ định điều trị ung thư bàng quang tiến triển tại chỗ hoặc di căn kết hợp với cisplatin.

Gemcitabin được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân bị ung thư tuyến tụy tiến triển tại chỗ hoặc di căn.

Gemcitabin, kết hợp với cisplatin được chỉ định điều trị khởi đầu cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc có di căn. Gemcitabin đơn trị liệu có thể xem xét cho những bệnh nhân cao tuổi hoặc những người mắc giai đoạn dưới 2.

Gemcitabin được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển tại chỗ hoặc di căn, kết hợp với carboplatin, ở những bệnh nhân bị bệnh tái phát sau một khoảng thời gian không tái phát là ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bước đầu với platin.

Gemcitabin kết hợp với paclitaxel được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư vú không thể phẫu thuật, tái phát tại chỗ hoặc di căn sau khi đã hóa trị bổ trợ/ tân bổ trợ. Hóa trị trước đó nên bao gồm anthracyclin trừ khi có chống chỉ định lâm sàng.

### 4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

**Liều dùng:**

Ung thư bàng quang

*Điều trị kết hợp:* Liều khuyến cáo của gemcitabin là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Trong phác đồ kết hợp với cisplatin, gemcitabin được sử dụng vào ngày thứ 1, 8 và 15 của chu kỳ 28 ngày. Sau khi dùng gemcitabin, liều cisplatin được khuyến cáo là 70 mg/m<sup>2</sup> truyền vào ngày thứ nhất hoặc ngày thứ 2 của chu kỳ 28 ngày. Sau đó lặp lại chu kỳ 4 tuần này. Có thể áp dụng giảm liều thuốc với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh.

Ung thư tuyến tụy

Liều khuyến cáo của gemcitabin là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại liều này liên tiếp mỗi tuần 1 lần trong 7 tuần, sau đó ngưng 1 tuần. Dùng tiếp liều này mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần liên tiếp, sau đó ngưng 1 tuần. Có thể áp dụng giảm liều thuốc với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

**Đơn trị liệu:** Liều khuyến cáo của gemcitabin là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại liều này mỗi tuần 1 lần liên tiếp trong 3 tuần, sau đó ngưng 1 tuần. Tiếp theo lại lặp lại chu kỳ 4 tuần này. Có thể áp dụng giảm liều thuốc với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh.

**Điều trị kết hợp:** Liều khuyến cáo của gemcitabin là 1.250 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày thứ 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể áp dụng giảm liều thuốc với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh.

Cisplatin được sử dụng ở các liều từ 75-100 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần một lần.

Ung thư vú

**Điều trị kết hợp:** Gemcitabin phối hợp paclitaxel, khuyến cáo sử dụng paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) dùng vào ngày thứ 1, truyền tĩnh mạch trong 3 tiếng, sau đó dùng gemcitabin (1.250 mg/m<sup>2</sup>) truyền trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Liều dùng được điều chỉnh với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh. Bệnh nhân nên có số lượng bạch cầu hạt ít nhất 1.500 x (10<sup>6</sup>/l) trước khi bắt đầu dùng kết hợp gemcitabin với paclitaxel.

Ung thư buồng trứng

**Điều trị kết hợp:** Kết hợp gemcitabin với carboplatin, khuyến cáo sử dụng gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ 21 ngày và truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Sau khi dùng gemcitabin, dùng carboplatin vào ngày 1 để đạt được diện tích dưới đường cong (AUC) mục tiêu 4,0 (mg/ml)\*phút. Có thể áp dụng giảm liều thuốc với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh.

**Theo dõi độc tính và điều chỉnh liều do độc tính**

Điều chỉnh liều do các độc tính không liên quan đến hệ tạo máu

Nên định kỳ kiểm tra sức khỏe và chức năng gan, thận để phát hiện độc tính không liên quan đến hệ tạo máu. Có thể áp dụng giảm liều thuốc với mỗi chu kỳ hoặc trong một chu kỳ tùy vào mức độ độc tính xảy ra trên người bệnh. Nói chung, với độc tính không liên quan đến hệ tạo máu ở mức nghiêm trọng (mức độ 3 hoặc 4), trừ trường hợp buồn nôn/nôn, nên tạm ngừng điều trị với gemcitabin hoặc giảm liều phụ thuộc vào kết luận của thầy thuốc điều trị. Nên tạm ngừng cho tới khi các độc tính đã được xử trí theo nhận định của bác sĩ.

Điều chỉnh liều với cisplatin, carboplatin và paclitaxel trong liệu pháp kết hợp nên tham khảo trong tờ hướng dẫn sử dụng của từng thuốc tương ứng.

Điều chỉnh liều do độc tính trên hệ tạo máu

**Khởi đầu một chu kỳ:** Với tất cả các chỉ định, trước mỗi liều dùng bệnh nhân phải được theo dõi số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu. Bệnh nhân nên có số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối ít nhất 1.500 (x10<sup>6</sup>/l) và số lượng tiểu cầu 100.000 (x10<sup>6</sup>/l) trước khi bắt đầu một chu kỳ điều trị.

**Trong một chu kỳ:** Điều chỉnh liều gemcitabin trong một chu kỳ nên được thực hiện theo các bảng dưới đây:

<b>Bảng 1: Điều chỉnh liều gemcitabin trong một chu kỳ với ung thư bàng quang, NSCLC và ung thư tuyến tụy trong liệu pháp đơn liều hoặc kết hợp với cisplatin</b>			
<b>Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Số lượng tiểu cầu (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Phần trăm của liều gemcitabin chuẩn (%)</b>	
>1.000	và	> 100.000	100
500-1.000	hoặc	50.000 - 100.000	75
<500	hoặc	< 50.000	Bỏ qua liều*

\* Việc điều trị bị bỏ qua sẽ không được tái thiết lập trong 1 chu kỳ trước khi số lượng bạch cầu hạt được ít nhất 500 (x 10<sup>6</sup>/l) và số lượng tiểu cầu đạt 50.000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Bảng 2: Điều chỉnh liều gemcitabin trong một chu kỳ với ung thư vú, điều trị kết hợp với paclitaxel</b>		
Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối (x 10 <sup>6</sup> /l)	Số lượng tiểu cầu (x 10 <sup>6</sup> /l)	Phần trăm của liều gemcitabin chuẩn (%)
≥ 1.200	và > 75.000	100
1.000 - < 1.200	hoặc 50.000 - 75.000	75
700 - < 1.000	và ≥ 50.000	50
< 700	hoặc < 50.000	Bỏ qua liều*
* Việc điều trị bị bỏ qua sẽ không được tái thiết lập trong 1 chu kỳ. Việc điều trị sẽ bắt đầu vào ngày thứ nhất của chu kỳ tiếp theo ngay sau khi số lượng bạch cầu hạt được ít nhất 1.500 (x 10 <sup>6</sup> /l) và số lượng tiểu cầu đạt 100.000 (x 10 <sup>6</sup> /l).		
<b>Bảng 3: Điều chỉnh liều gemcitabin trong một chu kỳ với ung thư buồng trứng, điều trị kết hợp với carboplatin</b>		
Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối (x 10 <sup>6</sup> /l)	Số lượng tiểu cầu (x 10 <sup>6</sup> /l)	Phần trăm của liều gemcitabin chuẩn (%)
≥ 1.500	và ≥ 100.000	100
1.000 - 1.500	hoặc 75.000 - 100.000	75
< 1.000	hoặc < 75.000	Bỏ qua liều*
* Việc điều trị bị bỏ qua sẽ không được tái thiết lập trong 1 chu kỳ. Việc điều trị sẽ bắt đầu vào ngày thứ nhất của chu kỳ tiếp theo ngay sau khi số lượng bạch cầu hạt được ít nhất 1.500 (x 10 <sup>6</sup> /l) và số lượng tiểu cầu đạt 100.000 (x 10 <sup>6</sup> /l).		

*Điều chỉnh liều do độc tính trên hệ tạo máu trong các chu kỳ tiếp theo, cho tất cả các chi định*

Nên giảm liều gemcitabin còn 75% của liều khởi đầu của chu kỳ khởi đầu tiên, trong trường hợp có các độc tính trên hệ tạo máu dưới đây:

- Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối < 500 x 10<sup>6</sup>/l kéo dài hơn 5 ngày
- Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối < 100 x 10<sup>6</sup>/l kéo dài hơn 3 ngày
- Sốt giảm bạch cầu hạt trung tính
- Tiểu cầu < 25.000 x 10<sup>6</sup>/l
- Chu kỳ bị hoãn trên 1 tuần do độc tính

### **Các đối tượng đặc biệt**

**Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan:** Nên dùng thận trọng gemcitabin ở các bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận do không có đầy đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng để có thể khuyến cáo liều cụ thể cho những đối tượng bệnh nhân này.

**Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi):** Gemcitabin được dung nạp tốt ở các bệnh nhân trên 65 tuổi. Không có bằng chứng cho việc điều chỉnh liều ở bệnh nhân là cần thiết ngoài sự điều chỉnh đã được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân.

**Bệnh nhân trẻ em (< 18 tuổi):** Không khuyến cáo sử dụng gemcitabin cho trẻ em dưới 18 tuổi do không có đầy đủ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn.

### **Cách dùng:**

Gemlife được dung nạp tốt trong khi truyền và có thể truyền khi bệnh nhân còn đi lại được. Nếu sự thoát mạch xảy ra, phải dừng truyền ngay lập tức và bắt đầu lại với mạch máu khác. Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận sau khi truyền.

Với các chi dẫn về việc hoàn nguyên, xin xem mục **Hướng dẫn pha thuốc**.

### **Hướng dẫn pha thuốc**

Chỉ hoàn nguyên bột tiêm gemcitabin vô khuẩn với dung dịch natri clorid 0,9% (không có chất bảo quản). Dựa trên khả năng hòa tan, nồng độ tối đa của gemcitabin khi hoàn nguyên là 40 mg/ml. Tránh pha thuốc ở các nồng độ cao hơn 40 mg/ml vì thuốc có thể không được hòa tan hoàn toàn.

(1) Sử dụng kỹ thuật vô trùng trong khi hoàn nguyên và khi pha loãng thêm để dùng theo đường truyền tĩnh mạch.

(2) Để hoàn nguyên, thêm 5 ml dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% không có chất bảo quản vào lọ 200 mg hoặc thêm 25 ml dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% không có chất bảo quản vào lọ 1000 mg. Thể tích toàn bộ sau khi hoàn nguyên là 5,26 ml (lọ 200 mg) hoặc 26,3 ml (lọ 1000 mg). Tạo ra nồng độ gemcitabin là 38 mg/ml, đã tính cả sự thay đổi thể tích của bột đông khô. Lắc để hòa tan. Có thể pha loãng thêm với dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% không có chất bảo quản. Dung dịch hoàn nguyên trong, không màu.

(3) Các thuốc dùng đường tiêm truyền nên được kiểm tra bằng mắt thường các hạt tiểu phân chưa tan và sự đổi màu của thuốc trước khi dùng. Không sử dụng nếu quan sát thấy các hạt tiểu phân.

Bất kỳ lượng không sử dụng nào của thuốc hoặc dụng cụ không dùng đều phải được hủy theo đúng quy định của bệnh viện.

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với gemcitabin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ cho con bú.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Kéo dài thời gian truyền và tăng tần suất liều đã được chứng minh làm tăng độc tính.

### Độc tính trên hệ tạo máu

Gemcitabin có thể gây suy chức năng tủy xương thể hiện bởi chứng giảm bạch cầu hạt trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Bệnh nhân sử dụng gemcitabin nên được theo dõi số đếm tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt trước mỗi liều. Việc tạm ngưng hoặc chỉnh liều điều trị nên được cân nhắc khi phát hiện thấy hiện tượng suy tủy xương do thuốc. Tuy nhiên hiện tượng ức chế tủy xương có thể thoáng qua và thường không phải giảm liều và hiếm khi ngừng điều trị.

Số lượng máu ngoại biên có thể tiếp tục giảm sau khi ngừng sử dụng gemcitabin. Ở những bệnh nhân bị suy chức năng tủy xương, nên thận trọng khi bắt đầu điều trị. Như các thuốc gây độc tế bào khác, nguy cơ ức chế tủy xương tích lũy phải được cân nhắc khi điều trị gemcitabin cùng với các hóa trị khác.

### Suy gan và suy thận

Nên thận trọng khi dùng gemcitabin cho các bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận do không có đầy đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng để có thể khuyến cáo liều cụ thể cho những đối tượng bệnh nhân này.

Dùng gemcitabin ở các bệnh nhân có đồng thời di căn gan hoặc có tiền sử bệnh lý về viêm gan, nghiện rượu hoặc xơ gan có thể gây trầm trọng thêm tình trạng suy gan.

Nên tiến hành đánh giá định kỳ cận lâm sàng chức năng thận và chức năng gan (gồm cả các xét nghiệm virus).

Dùng đồng thời với xạ trị: Dùng đồng thời với xạ trị (đồng thời hoặc cách nhau  $\leq 7$  ngày): Độc tính đã được báo cáo.

Tiêm chủng vaccin sống: Không khuyến cáo sử dụng vaccin sốt vàng và các vaccin sống giảm độc lực cho những bệnh nhân điều trị với gemcitabin.

Tim mạch: Do có các nguy cơ rối loạn tim và/hoặc mạch, phải thận trọng đặc biệt với những bệnh nhân từng có tiền sử của các hiện tượng tim mạch.

### Hội chứng rò rỉ mao mạch (CLS):

Hội chứng rò rỉ mao mạch đã được báo cáo về ở những bệnh nhân sử dụng gemcitabin đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị khác. Hội chứng này có thể điều trị nếu được nhận biết sớm và xử lý thích hợp, tuy nhiên đã có báo cáo về trường hợp tử vong. Tình trạng này liên quan đến sự tăng tính thấm của mao mạch toàn thân trong đó dịch và protein từ nội mạch rò rỉ vào

khoảng kê. Các đặc điểm lâm sàng bao gồm phù toàn thân, tăng cân, giảm albumin huyết, hạ huyết áp nghiêm trọng, suy thận cấp và phù phổi. Nên ngừng sử dụng gemcitabin và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu hội chứng rò rỉ mao mạch phát sinh trong khi điều trị. Hội chứng rò rỉ mao mạch có thể xảy ra ở các chu kỳ sau và theo tài liệu y văn thì nó có liên quan đến hội chứng suy hô hấp ở người lớn.

Hội chứng tổn thương não sau có khả năng hồi phục (PRES):

Hội chứng tổn thương não sau có khả năng hồi phục (PRES) với những di chứng nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng gemcitabin đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị khác. Tăng huyết áp cấp tính và co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân có PRES dùng gemcitabin, những triệu chứng khác như đau đầu, hôn mê, lú lẫn và mù cũng có thể xảy ra. Chụp cộng hưởng từ (MRI) là phương pháp chẩn đoán tối ưu. Hội chứng PRES có thể phục hồi với các biện pháp hỗ trợ thích hợp. Nếu trong quá trình điều trị mà hội chứng PRES tiến triển, nên ngưng dùng gemcitabin vĩnh viễn và thực hiện các biện pháp hỗ trợ, bao gồm kiểm soát huyết áp và chống co giật.

Phổi

Các ảnh hưởng đến phổi, đôi khi nặng (như phù phổi, viêm phổi kẽ hoặc hội chứng nguy ngập hô hấp ở người lớn (ARDS)) đã được báo cáo liên quan tới điều trị gemcitabin. Nếu các ảnh hưởng này tiến triển, nên cân nhắc ngừng điều trị gemcitabin. Tiến hành sớm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể cải thiện được tình trạng này.

Thân

Hội chứng urê huyết tán huyết (HUS)

Các dấu hiệu lâm sàng liên quan với hội chứng thiếu máu tán huyết hiếm khi được báo cáo ở các bệnh nhân dùng gemcitabin. Nên ngừng dùng gemcitabin khi có các dấu hiệu đầu tiên của thiếu máu tán huyết do bệnh lý vi mạch máu như hemoglobin giảm nhanh đồng thời với giảm tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh, creatinin huyết thanh, nitrogen urê máu, hoặc LDH. Suy thận có thể không hồi phục khi ngừng điều trị và có thể phải thẩm phân máu.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản, gemcitabin giảm sinh tinh trùng ở chuột đực. Vì vậy, nam giới đang điều trị với gemcitabin được khuyên là không có con trong khi điều trị và 6 tháng sau khi dùng điều trị và nên tư vấn về việc bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị bởi vì điều trị với gemcitabin có thể gây vô sinh.

Tá dược natri:

Gemlife 200mg chứa 3,5 mg (< 1 mmol) natri mỗi lọ.

Gemlife 1g chứa 17,5 mg (< 1 mmol) natri mỗi lọ.

Nên xem xét ở những bệnh nhân đang theo chế độ ăn kiêng hạn chế natri.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ**

Phụ nữ mang thai

Không có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng gemcitabin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản. Dựa trên các kết quả từ nghiên cứu trên động vật và cơ chế tác dụng của gemcitabin, không nên sử dụng thuốc này trong khi mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Nên khuyên phụ nữ không được mang thai trong khi điều trị với gemcitabin và cảnh báo cần phải xin tư vấn bác sĩ ngay lập tức nếu điều đó xảy ra.

Phụ nữ cho con bú

Không biết được gemcitabin có bài tiết qua sữa mẹ hay không và không thể loại trừ những tác dụng có hại đối với trẻ đang bú mẹ. Phải ngừng cho con bú trong khi điều trị với gemcitabin.

## **8. ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên gemcitabin đã được báo cáo là gây ra trạng thái ngủ gà mức độ từ nhẹ đến trung bình,

đặc biệt sử dụng cùng với rượu. Bệnh nhân không được lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác định rõ rằng họ không buồn ngủ.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

### Xạ trị

Đồng thời (dùng đồng thời hoặc cách nhau  $\leq 7$  ngày) – Độc tính liên quan với điều trị đa phương pháp phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm liều gemcitabin, tần suất sử dụng, liều xạ trị, kỹ thuật dự định xạ trị, loại mô đích, và thể tích mô đích. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy gemcitabin có hoạt tính nhạy cảm với tia xạ. Trong một thử nghiệm đơn, dùng đồng thời liều gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> đến 6 chu kỳ liên tiếp cùng với liệu pháp xạ trị ở ngực cho những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, độc tính nghiêm trọng đáng kể và viêm niêm mạc có khả năng đe dọa tính mạng, đặc biệt viêm thực quản, và viêm phổi đã được quan sát thấy đặc biệt ở những bệnh nhân với thể tích xạ trị lớn [thể tích điều trị trung bình 4,795cm<sup>3</sup>]. Các nghiên cứu tiếp theo cho thấy nên dùng gemcitabin liều thấp khi dùng đồng thời cùng xạ trị với độc tính có thể lường trước được, như một nghiên cứu pha II với bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, áp dụng xạ trị ở ngực với mức 66 Gy đồng thời với sử dụng gemcitabin (600 mg/m<sup>2</sup>, 4 lần) và cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, 2 lần) trong 6 tuần. Chưa xác định được chế độ điều trị an toàn tối ưu của gemcitabin với liều xạ trị ở tất cả các loại ung thư.

Không dùng đồng thời (cách nhau > 7 ngày) – Dữ liệu phân tích không cho thấy bất kỳ sự tăng độc tính nào khi dùng gemcitabin nhiều hơn 7 ngày trước hoặc sau xạ trị, ngoài độc tính do chiếu xạ. Các dữ liệu cho thấy có thể bắt đầu dùng gemcitabin sau khi các ảnh hưởng cấp tính của chiếu xạ đã được phục hồi hoặc ít nhất 1 tuần sau xạ trị.

Đã có các báo cáo về tổn thương do chiếu xạ trên các mô đích (như viêm thực quản, viêm ruột kết, và viêm phổi) liên quan đến cả việc dùng đồng thời hoặc không đồng thời với gemcitabin.

*Các tương tác khác:* Sốt vàng và các vaccin sống giảm độc lực khác không được khuyến cáo do nguy cơ toàn thân, có thể gây tử vong, bệnh tật, đặc biệt ở các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

### Tương kỵ :

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

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại của thuốc được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến điều trị với gemcitabin bao gồm: buồn nôn kèm theo hoặc không kèm theo nôn, tăng enzym gan (AST/ALT) và phosphat kiềm, được báo cáo trong khoảng 60% bệnh nhân; protein niệu, huyết niệu được báo cáo trong khoảng 50% bệnh nhân; chứng khó thở được báo cáo trong 10-40% bệnh nhân (tỉ lệ cao nhất ở các bệnh nhân ung thư phổi); phát ban da dị ứng xảy ra trong khoảng 25% bệnh nhân và liên quan đến ngứa trong 10% bệnh nhân.

Tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại bị tác động bởi liều dùng, tốc độ truyền và khoảng cách giữa các liều. Các phản ứng có hại trong giới hạn liều là giảm số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt.

Tần suất được định nghĩa như sau: Rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ), không phổ biến ( $\geq 1/1000$  đến  $<1/100$ ), hiếm ( $\geq 1/10000$  đến  $<1/1000$ ), rất hiếm ( $<1/10000$ ), không rõ tần suất (không thể ước tính được dựa trên các dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất phổ biến	<ul style="list-style-type: none"><li>Giảm bạch cầu (Giảm bạch cầu hạt mức độ 3 = 19,3 %; mức độ 4 = 6%).</li><li>Suy tủy xương thường nhẹ đến trung bình và ảnh hưởng nhất đến số lượng bạch cầu hạt.</li><li>Giảm tiểu cầu.</li><li>Thiếu máu.</li></ul>
	Phổ biến	<ul style="list-style-type: none"><li>Sốt do giảm bạch cầu trung tính.</li></ul>

	Rất hiếm	• Tăng tiểu cầu
<i>Nhiễm trùng và ký sinh</i>	Phổ biến	• Nhiễm trùng
	Không rõ tần suất	• Nhiễm trùng máu
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	Rất hiếm	• Phản ứng phản vệ
<i>Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa</i>	Phổ biến	• Chán ăn
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Phổ biến	• Đau đầu • Mất ngủ • Ngủ gà
	Rất hiếm	• Hội chứng bệnh não sau có thể phục hồi
	Không rõ tần suất	• Tai biến mạch máu não
<i>Rối loạn tim mạch</i>	Hiếm	• Nhồi máu cơ tim
	Không rõ tần suất	• Loạn nhịp, chủ yếu là loạn nhịp trên thất • Suy tim
<i>Rối loạn mạch máu</i>	Hiếm	• Hạ huyết áp
	Rất hiếm	• Hội chứng rò rỉ mao mạch
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Rất phổ biến	• Khó thở - thường nhẹ và qua nhanh mà không cần điều trị
	Không rõ tần suất	• Phù phổi • Hội chứng suy hô hấp ở người lớn
	Phổ biến	• Ho • Viêm mũi
	Không phổ biến	• Viêm phổi kẽ • Co thắt phế quản - thường nhẹ và thoáng qua nhưng có thể cần phải điều trị bằng thuốc tiêm
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	Rất phổ biến	• Nôn mửa • Buồn nôn
	Phổ biến	• Bệnh tiêu chảy • Viêm miệng và loét miệng • Táo bón
	Không rõ tần suất	• Viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ
<i>Rối loạn gan mật</i>	Rất phổ biến	• Tăng enzym transaminase gan (AST và ALT) và phosphat kiềm
	Phổ biến	• Tăng bilirubin
	Hiếm	• Tăng gamma-glutamyl transferase (GGT)
	Không rõ tần suất	• Nhiễm độc gan nghiêm trọng, bao gồm suy gan và tử vong
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	Rất phổ biến	• Phát ban da dị ứng thường kèm theo ngứa • Rụng tóc
	Phổ biến	• Ngứa • Đỏ mề hôi
	Hiếm	• Loét • Mụn nước và vết loét • Da đóng vảy
	Rất hiếm	• Phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm tróc vảy da và nổi mụn nước trên da
	Không rõ tần suất	• Viêm mô tế bào • Hội chứng Lyell, Hội chứng Steven-Johnson
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Phổ biến	• Đau lưng • Đau cơ

<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Rất phổ biến	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiểu máu</li> <li>• Protein niệu nhẹ</li> </ul>
	Không phổ biến	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suy thận</li> <li>• Hội chứng tan máu</li> </ul>
<i>Rối loạn chung và tại vị trí tiêm truyền</i>	Rất phổ biến	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Các triệu chứng giống cúm - triệu chứng phổ biến nhất là sốt, nhức đầu, ớn lạnh, đau cơ, suy nhược và chán ăn. Ho, viêm mũi, khó chịu, ra mồ hôi và khó ngủ cũng đã được báo cáo.</li> <li>• Phù/phù ngoại vi kèm theo phù mắt. Phù thường mất đi sau khi ngừng điều trị</li> </ul>
	Phổ biến	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sốt</li> <li>• Suy nhược</li> <li>• Ớn lạnh</li> </ul>
	Hiếm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phản ứng tại vị trí tiêm -- phần lớn là nhẹ</li> </ul>
<i>Chấn thương, gây độc và quá trình biến chứng</i>	Hiếm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Độc tính của chiếu xạ.</li> </ul>
	Không rõ tần suất	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nhiễm xạ</li> </ul>

*Sử dụng kết hợp trong ung thư vú:*

Tần suất của độc tính trên hệ tạo máu mức độ 3 và 4, đặc biệt là sự giảm bạch cầu tăng lên khi dùng gemcitabin cùng với paclitaxel. Tuy nhiên, sự tăng các phản ứng bất lợi không liên quan đến sự tăng tỉ lệ nhiễm trùng hoặc các đợt xuất huyết. Mệt mỏi và sốt giảm bạch cầu xảy ra thường xuyên hơn khi dùng gemcitabin kết hợp với paclitaxel. Mệt mỏi không liên quan đến sự thiếu máu thường hồi phục sau chu kỳ đầu tiên.

<b>Các phản ứng bất lợi cấp độ 3 và 4 Paclitaxel so sánh với gemcitabin kết hợp paclitaxel</b>				
	<b>Số lượng (%) bệnh nhân</b>			
	<b>Nhóm Paclitaxel (N = 259)</b>		<b>Nhóm Gemcitabin kết hợp với Paclitaxel (N = 262)</b>	
	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<i>Chỉ số xét nghiệm</i>				
Thiếu máu	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Giảm tiểu cầu	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Giảm bạch cầu trung tính	11 (4,2)	17 (6,6) *	82 (31,3)	45 (17,2) *
<i>Trên lâm sàng</i>				
Sốt do giảm bạch cầu	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Mệt mỏi	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Bệnh tiêu chảy	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Bệnh thần kinh vận động	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Bệnh thần kinh cảm giác	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\* Giảm bạch cầu trung tính mức độ 4 kéo dài hơn 7 ngày xảy ra ở 12,6% bệnh nhân ở nhóm kết hợp và 5,0% bệnh nhân nhóm paclitaxel.

*Sử dụng kết hợp trong ung thư bàng quang*

<b>Các phản ứng bất lợi cấp độ 3 và 4 MVAC so sánh với gemcitabin kết hợp cisplatin</b>		
	<b>Số lượng (%) bệnh nhân</b>	
	<b>Nhóm MVAC (methotrexat, vinblastin, doxorubicin và cisplatin) (N = 196)</b>	<b>Nhóm gemcitabin kết hợp với cisplatin (N = 200)</b>

	Độ 3	Độ 4	Độ 3	Độ 4
<i>Chỉ số xét nghiệm</i>				
Thiếu máu	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Giảm tiểu cầu	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<i>Trên lâm sàng</i>				
Buồn nôn và nôn	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Bệnh tiêu chảy	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Nhiễm trùng	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Viêm niêm mạc miệng	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

*Sử dụng kết hợp trong ung thư buồng trứng*

Các phản ứng bất lợi cấp độ 3 và 4 Carboplatin so sánh với gemcitabin kết hợp carboplatin				
	Số lượng (%) bệnh nhân			
	Nhóm carboplatin (N = 174)		Nhóm gemcitabin kết hợp với carboplatin (N = 175)	
	Độ 3	Độ 4	Độ 3	Độ 4
<i>Chỉ số xét nghiệm</i>				
Thiếu máu	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Giảm bạch cầu trung tính	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Giảm tiểu cầu	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Giảm bạch cầu	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<i>Trên lâm sàng</i>				
Xuất huyết	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Sốt do giảm bạch cầu	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Nhiễm trùng không giảm bạch cầu trung tính	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Bệnh thần kinh cảm giác cũng thường xuyên xảy ra nhiều hơn ở nhóm phối hợp so với nhóm carboplatin đơn trị liệu.

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

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi dùng quá liều gemcitabin. Dùng các liều cao như 5700 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch hơn 30 phút mỗi 2 tuần có thể chấp nhận với độc tính trên lâm sàng. Trong trường hợp bị nghi ngờ quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi công thức máu thích hợp và nhận liệu pháp hỗ trợ nếu cần thiết.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: tương tự pyrimidin.

Mã ATC: L01BC05.

### Hoạt tính độc tế bào trong nuôi cấy tế bào

Gemcitabin thể hiện tác dụng gây độc tế bào đáng kể đối với các tế bào khối u ở người và loài gặm nhấm. Tác dụng của nó đặc hiệu theo pha như gemcitabin chủ yếu diệt các tế bào trải qua quá trình tổng hợp DNA (pha S) và trong một số trường hợp nhất định, ngăn chặn sự tiến triển của các tế bào tại những điểm tiếp giáp pha G1/S. Trong phòng thí nghiệm, tác dụng gây độc tế bào của gemcitabin phụ thuộc vào cả nồng độ và thời gian.

### Hoạt tính chống khối u trong các mô hình tiền lâm sàng

Trong các mô hình động vật thí nghiệm, hoạt tính chống khối u của gemcitabin phụ thuộc vào chế độ dùng thuốc. Khi dùng gemcitabin hàng ngày, quan sát thấy tỉ lệ tử vong cao ở động vật

nhưng hoạt tính chống khối u lại rất thấp. Tuy nhiên, nếu dùng gemcitabin mỗi 3 hoặc 4 ngày, có thể dùng ở các liều không gây chết với hoạt tính chống khối u đáng kể trên nhiều loại khối u ở chuột.

#### Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng và chuyển hóa tế bào: Gemcitabin (dFdC) là một chất chống chuyển hóa pyrimidin, được chuyển hóa trong tế bào bởi enzyme nucleoside kinase tạo thành các nucleosid dạng diphosphat (dFdCDP) và triphosphat (dFdCTP) có hoạt tính. Hoạt tính độc tế bào của gemcitabin là do ức chế tổng hợp DNA qua 2 cơ chế tác dụng bởi dFdCDP và dFdCTP. Trước hết, dFdCDP ức chế enzyme ribonucleotid reductase, là enzyme duy nhất xúc tác các phản ứng tạo ra deoxynucleosid triphosphat (dCTP) để tổng hợp DNA. Sự ức chế enzyme này bởi dFdCDP sẽ làm giảm nồng độ deoxynucleosid nói chung, đặc biệt là dCTP. Thứ hai là, dFdCTP cạnh tranh với dCTP để gắn vào DNA (tự tăng tiềm lực).

Tương tự như vậy, một lượng nhỏ gemcitabin cũng có thể gắn vào RNA. Như vậy, nồng độ nội bào của dCTP giảm sẽ làm cho việc gắn dFdCTP vào DNA dễ dàng hơn. DNA polymerase epsilon không thể loại bỏ gemcitabin và sửa chữa được chuỗi DNA đang phát triển. Sau khi gemcitabin gắn vào DNA, một nucleotid nữa gắn thêm vào chuỗi DNA đang phát triển. Sau khi gắn thêm nucleotid này, sự tổng hợp DNA thực sự bị ức chế hoàn toàn (khóa điểm kết thúc của chuỗi). Sau khi gắn vào DNA, gemcitabin thúc đẩy quá trình hủy diệt tế bào theo lập trình, được gọi là “diệt tự nhiên”.

#### Đã liệu lâm sàng

##### Ung thư bàng quang

Một nghiên cứu ngẫu nhiên pha III trên 405 bệnh nhân với ung thư biểu mô tế bào tiết niệu di căn hoặc tiến triển cho thấy không có sự khác nhau giữa 2 nhóm, nhóm dùng gemcitabin/cisplatin so sánh với methotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), về tỉ lệ sống sót bình quân (tương ứng 12,8 và 14,8 tháng,  $p = 0,547$ ), thời gian tiến triển bệnh (tương ứng 7,4 và 7,6 tháng,  $p = 0,842$ ) và tỉ lệ đáp ứng (tương ứng 49,4% và 45,7%,  $p = 0,512$ ). Tuy nhiên, sự kết hợp của gemcitabin kết hợp với cisplatin có dữ liệu độc tính khả quan hơn MVAC.

##### Ung thư tuyến tụy

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên pha III trên 126 bệnh nhân mắc ung thư tuyến tụy tiến triển hoặc di căn, gemcitabin cho tỉ lệ đáp ứng lâm sàng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 5-fluorouracil (tương ứng 23,8% và 4,8%,  $p = 0,0022$ ). Quan sát thấy sự kéo dài thời gian tiến triển có ý nghĩa thống kê từ 0,9 đến 2,3 tháng (log-rank  $p < 0,0002$ ) và kéo dài thời gian sống trung bình từ 4,4 đến 5,7 tháng (log-rank  $p < 0,0024$ ) ở bệnh nhân điều trị gemcitabin so với điều trị 5-fluorouracil.

##### Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên pha III trên 522 bệnh nhân với bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển hoặc di căn tại chỗ không thể phẫu thuật được, gemcitabin kết hợp với cisplatin cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với cisplatin dùng đơn lẻ (tương ứng 31,0% và 12,0%,  $p < 0,0001$ ). Sự kéo dài thời gian tiến triển có ý nghĩa thống kê từ 3,7 đến 5,6 tháng (log-rank  $p < 0,0012$ ) và sự kéo dài thời gian sống trung bình từ 7,6 đến 9,1 tháng (log-rank  $p < 0,004$ ) đã được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị gemcitabin/cisplatin so với những bệnh nhân điều trị cisplatin. Trong một nghiên cứu pha III khác trên 135 bệnh nhân với NSCLC giai đoạn IIIB hoặc IV, sử dụng kết hợp gemcitabin với cisplatin cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với sự kết hợp cisplatin và etoposid (tương ứng 40,6% và 21,2%,  $p = 0,025$ ). Sự kéo dài thời gian tiến triển từ 4,3 đến 6,9 tháng ( $p = 0,014$ ) đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân dùng gemcitabin/cisplatin so sánh với các bệnh nhân điều trị với etoposid/cisplatin.

### *Ung thư biểu mô buồng trứng*

Một nghiên cứu ngẫu nhiên pha III trên 356 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển đã tái phát ít nhất sau 6 tháng khi kết thúc trị liệu platin được chọn ngẫu nhiên để điều trị với gemcitabin và carboplatin (GCb), hoặc với carboplatin (Cb). Đã quan sát thấy sự kéo dài thời gian tiến triển bệnh có ý nghĩa thống kê từ 5,8 đến 8,6 tháng (log-rank  $p = 0,0038$ ) ở các bệnh nhân điều trị GCb so với các bệnh nhân điều trị Cb. Sự khác nhau về tỉ lệ đáp ứng là 47,2% ở nhóm GCb so với 30,9% ở nhóm Cb ( $p=0,0016$ ) và thời gian sống sót trung bình là 18 tháng (GCb) so với 17,3 (Cb) ( $p=0,73$ ) ưu thế hơn ở nhóm GCb.

### *Ung thư vú*

Một nghiên cứu ngẫu nhiên pha III trên 529 bệnh nhân với bệnh ung thư vú di căn hoặc tái phát tại chỗ không thể phẫu thuật, từng bị tái phát sau khi hóa trị hỗ trợ/tân hỗ trợ, gemcitabin kết hợp với paclitaxel cho thấy sự kéo dài thời gian tiến triển bệnh đáng kể có ý nghĩa thống kê từ 3,98 đến 6,14 tháng (log-rank  $p=0,0002$ ) ở các bệnh nhân điều trị với gemcitabin/paclitaxel so với các bệnh nhân điều trị paclitaxel. Sau 377 trường hợp tử vong, tỉ lệ sống còn toàn bộ là 18,6 tháng so với 15,8 tháng (log rank  $p = 0,0489$ , HR 0,82) ở các bệnh nhân điều trị gemcitabin/paclitaxel so sánh với các bệnh nhân điều trị paclitaxel và tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tương ứng là 41,4% và 26,2% ( $p = 0,0002$ ).

## **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Đặc điểm dược động học của gemcitabin đã được khảo sát trên 353 bệnh nhân trong 7 nghiên cứu. Với 121 phụ nữ và 232 nam giới độ tuổi từ 29 đến 79 tuổi. Trong số những bệnh nhân này, khoảng 45% bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và 35% được chẩn đoán là ung thư tuyến tụy. Các thông số dược động học dưới đây thu được với các mức liều từ 500 đến 2.592 mg/m<sup>2</sup> được truyền trong 0,4 đến 1,2 giờ.

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh (đạt được trong vòng 5 phút sau khi kết thúc truyền) là 3,2 đến 45,5 µg/ml. Nồng độ trong huyết thanh của hợp chất gốc sau khi dùng liều 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 phút là cao hơn 5 µg/ml trong khoảng 30 phút sau khi kết thúc truyền, và cao hơn 0,4 µg/ml trong 1 giờ tiếp theo.

### Phân bố

Thể tích phân bố ở khoang trung tâm là 12,4 l/m<sup>2</sup> ở phụ nữ và 17,4 l/m<sup>2</sup> ở nam giới (tính biến thiên giữa các cá thể là 91,9 %). Thể tích phân bố ở khoang ngoại vi là 47,41 l/m<sup>2</sup>. Thể tích ở khoang ngoại vi không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Khả năng gắn với protein huyết thanh coi như không đáng kể.

Thời gian bán thải: trong khoảng từ 42 đến 94 phút phụ thuộc vào tuổi và giới tính. Với biểu suất liều khuyến cáo, gemcitabin được thải trừ gần như hoàn toàn trong vòng 5 đến 11 giờ kể từ khi bắt đầu truyền. Gemcitabin không tích lũy khi sử dụng mỗi tuần một lần.

### Chuyển hóa

Gemcitabin được chuyển hóa nhanh chóng bởi men cytidin deaminase trong gan, thận, máu và các mô khác. Chuyển hóa nội bào của gemcitabin tạo ra gemcitabin mono, di và triphosphat (dFdCMP, dFdCDP và dFdCTP) trong đó dFdCDP và dFdCTP được coi là có hoạt tính. Không tìm thấy các chất chuyển hóa nội bào này trong máu và nước tiểu.

### Thải trừ

Độ thanh thải toàn thân từ 29,2 l/giờ/m<sup>2</sup> đến 92,2 l/giờ/m<sup>2</sup> phụ thuộc vào giới tính và tuổi (tính biến thiên giữa các cá thể là 52,2 %). Độ thanh thải ở phụ nữ thấp hơn khoảng 25% giá trị ở nam. Mặc dù tốc độ thanh thải nhanh nhưng độ thanh thải ở cả nam và nữ đều giảm theo tuổi. Với liều khuyến cáo 1000 mg/m<sup>2</sup> truyền trong 30 phút, giá trị độ thanh thải thấp hơn ở cả nam và nữ nên không đòi hỏi phải có sự giảm liều gemcitabin.

Thải trừ qua nước tiểu: Ít hơn 10% được thải trừ dưới dạng không đổi.

Độ thanh thải thận là từ 2 đến 7 l/giờ/m<sup>2</sup>.

Trong suốt tuần sau khi sử dụng thuốc, 92 đến 98% liều gemcitabin đã truyền được thu hồi, trong đó 99% thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng dFdU và 1% liều thải trừ qua phân.

#### Dược động học của dFdCTP

Chất chuyển hóa này có thể tìm thấy trong các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi và thông tin dưới đây đề cập đến các tế bào đó. Nồng độ nội bào tăng tương ứng với liều gemcitabin từ 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 phút, cho nồng độ trạng thái ổn định từ 0,4-5 µg/ml. Với nồng độ gemcitabin huyết thanh cao hơn 5 µg/ml, mức dFdCTP không tăng, điều đó cho thấy nồng độ dFdCTP đã bão hòa trong các tế bào.

Thời gian bán thải của pha thải trừ cuối cùng là: 0,7-12 giờ.

#### Dược động học của dFdU

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh (3-15 phút sau khi kết thúc truyền liều 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml. Nồng độ tối thiểu khi dùng liều một lần mỗi tuần: 0,07-1,12 µg/ml, không gây tích lũy thuốc. Nồng độ 3 giai đoạn trong máu so với đường cong thời gian, thời gian bán thải trung bình giai đoạn cuối là 65 giờ (từ 33-84 giờ).

Sự tạo thành dFdU từ hoạt chất gốc: 91%-98%.

Thể tích phân bố trung bình trong khoang trung tâm: 18l/m<sup>2</sup> (từ 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái hằng định (Vss): 151 l/m<sup>2</sup> (từ 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Phân bố vào mô: phạm vi rộng.

Độ thanh thải trung bình: 2,5 l/giờ/m<sup>2</sup> (từ 1-4 l/giờ/m<sup>2</sup>).

Thải trừ qua nước tiểu: Tất cả.

#### Điều trị kết hợp gemcitabin với paclitaxel:

Điều trị kết hợp không làm thay đổi dược động học của gemcitabin và paclitaxel.

#### Điều trị kết hợp gemcitabin với carboplatin:

Khi dùng kết hợp với carboplatin, dược động học của gemcitabin không bị thay đổi.

Suy thận: Suy thận nhẹ đến trung bình (GFR từ 30 ml/phút đến 80 ml/phút) không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của gemcitabin.

### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

GEMLIFE 200mg: Hộp 1 lọ.

GEMLIFE 1g: Hộp 1 lọ.

### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30<sup>0</sup>C. Không bảo quản lạnh dung dịch sau khi pha.

### **16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### *Dung dịch hoàn nguyên:*

Độ ổn định lý hóa trong sử dụng đã được chứng minh trong 24 giờ ở 30<sup>0</sup>C. Xét về khía cạnh vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng thuộc về trách nhiệm của người sử dụng và thường không được lâu hơn 24 giờ ở nhiệt độ phòng, trừ khi được hoàn nguyên trong điều kiện vô trùng và có kiểm soát.

Không được để dung dịch hoàn nguyên gemcitabin trong tủ lạnh vì có thể xảy ra kết tủa.

### **17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Tiêu chuẩn cơ sở

### **18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**VHB Medi Sciences Limited**

Địa chỉ: Plot No. 20-22 & 49-51, Sector-5, Sidcul, Pant Nagar, Distt. Udham Singh Nagar, Uttarakhand, Ấn Độ.

