

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/9/14

EXP./Lot/Mfg. Date

powder for solution for infusion

200 mg

GEMZAR®

Gemcitabine

1 vial VL 7501

Rx. Thuốc bán theo đơn.
Hộp 1 lọ bột đông khô chứa 200 mg Gemcitabine, dùng để pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.
Bảo quản dưới 30°C.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các dấu hiệu lưu ý khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
SDK: XX-XXXX-XX.
Số lô SX, NSX, HD xem Lot., Mfg. Date, Exp. trên bao bì.
Sản xuất bởi: Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, Mỹ.
DNNK: VIMEDIMEX BÌNH DƯƠNG, tỉnh Bình Dương.
Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Mannitol (E421), sodium acetate, hydrochloric acid and sodium hydroxide. See leaflet for further information.
Unopened vial: Store below 30°C
Keep out of the reach and sight of children.

Manufactured by:
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, USA

GEMZAR®
Gemcitabine

200 mg
powder for solution for infusion

Each vial contains gemcitabine hydrochloride equivalent to 200 mg gemcitabine.



For intravenous use after reconstitution.
Read the package leaflet before use.
For single use only.
To reconstitute, add at least 5 ml of 0.9% Sodium Chloride Injection. Shake to dissolve.
Read the leaflet for the shelf life of the reconstituted product.
Do not refrigerate the reconstituted solution.
Discard unused contents appropriately.

FC 9800 VNS

BR50

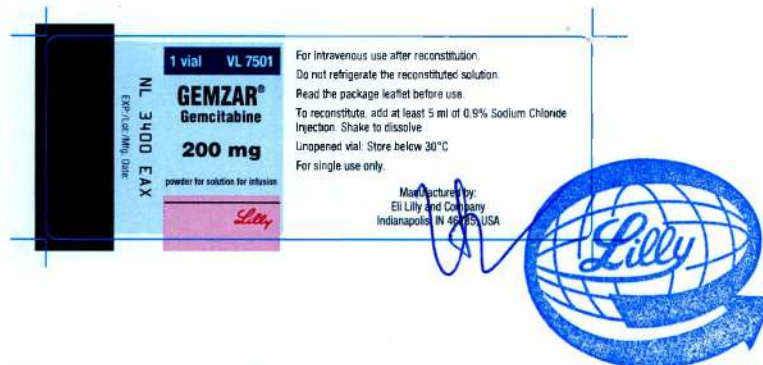




STT. 172

<https://trungtamthuoc.com/>

NL3400EAX_12P1V1.pdf 8/27/10 3:09:18 PM



LILLY INDIANAPOLIS PPD SITE	
ALRP INFORMATION	EXP. DATE: EXP:
	BATCH NO: Lot:
	MFG. DATE: Mfg. Date:
	AFF. BARCODE TYPE: ☐ UPC ☐ EAN ☐ DATAMATRIX ☐ RSS ☒ N/A ☐ OTHER
	PACKAGING SITE: ☐ INDY DRY ☐ DDAO ☒ PARENTERAL ☐ PUERTO RICO ☐ OTHER
	OTHER REGULATED ITEMS: N/A

GRAPHICS	COLORS:
	BLACK NL 3400 EAX 485 NL 3400 EAX 328 NL 3400 EAX IMPRINT BLACK D-7020-LE04 ANTICOUNTERFEITING FOIL D-7020-LB02 SCREEN WHITE D-7020-LB01 COATING D-7020-LE01
	CREATED BY: MDL DATE: 27 OCT 2010
	ITEM CODE & VERSION NO: NL 3400 EAX / P1V1
	SIGNATURE: DATE:

LILLY APPROVALS	PROOFREADING: DATE:
	COORDINATOR/ ASST REVIEW: DATE:
	PPMQA: DATE:

ENGINEER'S APPROVAL	D-7020-LE01
	FINISHING LINE NO.: IC229 L13
	ENGINEERING APPROVAL: Steven M. Sorenson
	DATE: 11 June 2010
ENTERED BY: DL 11 June 2010 Non Varnish	

DIE ID	DIE NO.: D-7020 (D-7020_12.AI)
	VENDOR DRAWING NO: N/A
	VIEW: PRINTED SIDE UP
	DIMENSIONS: L-77 mm, W-28 mm, R-1.6 mm VERSION: 1

BKGD ID	D-7020-LB02
	APPROVED BY: Ami Hargis
	DATE: 11 June 2010
	ENTERED BY: DL 11 June 2010 Anticounterfeiting foil

ENGINEER'S APPROVAL	D-7020-LE03
	FINISHING LINE NO.: IC229 L13
	ENGINEERING APPROVAL: Steven M Sorenson
	DATE: 11 June 2010
	ENTERED BY: DL 11 June 2010 Screen White

ENGINEER'S APPROVAL	D-7020-LE04
	FINISHING LINE NO.: IC229 L13
	ENGINEERING APPROVAL: Steven M Sorenson
	DATE: 11 June 2010
	ENTERED BY: DL 11 June 2010 Imprint Black

<https://trungtamthuoc.com/>





LILLY INDIANAPOLIS PPD SITE	
ALRP INFORMATION	EXP. DATE: EXP:
	BATCH NO: Lot:
	MFG. DATE: Mfg. Date:
	AFF. BARCODE TYPE: ☐ UPC ☐ EAN ☐ DATAMATRIX
	☐ RSS ☒ N/A ☐ OTHER
	PACKAGING SITE: ☐ INDY DRY ☐ DDAO ☒ PARENTERAL
	☐ PUERTO RICO ☐ OTHER
OTHER REGULATED ITEMS: N/A	

COLORS:	
BLACK	NL 3400 EAX
485	NL 3400 EAX
328	NL 3400 EAX
IMPRINT BLACK	D-7020-LE04
ANTICOUNTERFEITING FOIL	D-7020-LB02
SCREEN WHITE	D-7020-LB01
COATING	D-7020-LE01
CREATED BY: MDL DATE: 27 OCT 2010	
ITEM CODE & VERSION NO: NL 3400 EAX / P1V1	
SIGNATURE: DATE:	

LILLY APPROVALS	
PROOFREADING:	DATE:
COORDINATOR/ ASST REVIEW:	DATE:
PPMQA:	DATE:

ENGINEER'S APPROVAL	
D-7020-LE01	
FINISHING LINE NO.: IC229 L13	
ENGINEERING APPROVAL: Steven M. Sorenson	
DATE: 11 June 2010	
ENTERED BY: DL 11 June 2010	Non Varnish

DIE ID	
DIE NO.: D-7020 (D-7020_12.AI)	
VENDOR DRAWING NO: N/A	
VIEW: PRINTED SIDE UP	
DIMENSIONS: L-77 mm, W-28 mm, R -1.6 mm	
VERSION: 1	

BKGD ID	
D-7020-LB02	
APPROVED BY: Ami Hargis	
DATE: 11 June 2010	
ENTERED BY: DL 11 June 2010	Anticounterfeiting foil

ENGINEER'S APPROVAL	
D-7020-LE03	
FINISHING LINE NO.: IC229 L13	
ENGINEERING APPROVAL: Steven M Sorenson	
DATE: 11 June 2010	
ENTERED BY: DL 11 June 2010	Screen White

ENGINEER'S APPROVAL	
D-7020-LE04	
FINISHING LINE NO.: IC229 L 13	
ENGINEERING APPROVAL: Steven M Sorenson	
DATE: 11 June 2010	
ENTERED BY: DL 11 June 2010	Imprint Black

1. TÊN THUỐC

GEMZAR

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Một lọ chứa Gemcitabin hydroclorid tương đương với 200 mg Gemcitabin.

Sau khi hoàn nguyên được dung dịch chứa Gemcitabin 38 mg/ml

Tá dược

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

Danh mục đầy đủ các tá dược xem mục 6.1.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô để pha dung dịch tiêm truyền.

Bột trắng đến trắng đục.

4. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

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 với ung thư tụy dạng tuyến tiến triển tại chỗ hoặc di căn.

Gemcitabin, kết hợp với cisplatin được chỉ định như sự điều trị hàng đầu cho các bệnh nhân với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn (NSCLC).

Gemcitabin đơn trị liệu có thể xem xét cho những bệnh nhân lớn tuổi hoặc những bệnh nhân được phân loại tình trạng trạng thái 2.

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

Gemcitabin kết hợp với paclitaxel được chỉ định điều trị cho những bệnh nhân tái phát với ung thư vú không cắt bỏ, tái phát tại chỗ hoặc di căn sau khi đã dùng hóa trị hỗ trợ/tân hỗ trợ. Trước khi sử dụng hóa trị bệnh nhân cần được điều trị bằng anthracycline trừ khi có những chống chỉ định trên lâm sàng

4.2 Liều lượng và cách dùng

Gemcitabin chỉ nên được kê đơn bởi thầy thuốc có khả năng trong việc sử dụng hóa trị chống ung thư

Liều khuyến cáo

Ung thư bàng quang



Sử dụng kết hợp

Liều đề nghị của Gemcitabin là 1.000 mg/m^2 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. Liều cisplatin được đề nghị là 70 mg/m^2 truyền vào ngày thứ nhất sau khi dùng Gemcitabin 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 đề nghị của Gemcitabin là 1.000 mg/m^2 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, rồi 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

Sử dụng đơn trị liệu

Liều đề nghị của Gemcitabin là 1.000 mg/m^2 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.

Sử dụng kết hợp

Liều khuyến cáo của Gemcitabin là 1250 mg/m^2 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 $75 - 100 \text{ mg/m}^2$ mỗi 3 tuần một lần.

Ung thư vú

Sử dụng kết hợp

Phối hợp với paclitaxel: Khuyến cáo sử dụng paclitaxel (175 mg/m^2) dùng vào ngày thứ 1, truyền tĩnh mạch trong 3 tiếng, tiếp theo là Gemcitabin (1250 mg/m^2) truyền trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Liều thuốc 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 $1.500 (10^6/l)$ trước khi bắt đầu dùng kết hợp Gemcitabin với paclitaxel.

Ung thư buồng trứng

Sử dụng kết hợp

Kết hợp Gemcitabin với carboplatin, khuyến cáo sử dụng Gemcitabin 1000 mg/m^2 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 $4,0 \text{ mg/ml/phút}$. 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 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 quan điểm của thầy thuốc.

Điều chỉnh liều với cisplatin, carboplatin, và paclitaxel trong liệu pháp kết hợp nên tham khảo phần tóm tắt đặc tính sản phẩm của từng thuốc tương ứng

Điều chỉnh liều do độc tính trên hệ tạo máu

Bắt 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 đếm bạch cầu hạt tuyệt đối ít nhất $1.500 \times 10^6/l$ và số đếm tiểu cầu $100.000 \times 10^6/l$ trước khi bắt đầu một chu kỳ

Trong một chu kỳ

Sự điều chỉnh liều Gemcitabin trong một chu kỳ nên được thực hiện theo các bảng dưới đây:

Điều chỉnh liều Gemcitabin trong một chu kỳ với bệnh ung thư bàng quang, NSCLC và ung thư tuyến tụy trong liệu pháp đơn liều hoặc kết hợp với cisplatin		
Số đếm bạch cầu hạt tuyệt đối ($\times 10^6/l$)	Số đếm tiểu cầu ($\times 10^6/l$)	Phần trăm của liều Gemzar chuẩn (%)
> 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 đếm bạch cầu hạt đạt được ít nhất $500 \times 10^6/l$ và số đếm tiểu cầu đạt được $50.000 \times 10^6/l$.

Điều chỉnh liều Gemcitabin trong 1 chu kỳ với bệnh ung thư vú, sử dụng kết hợp với paclitaxel.		
Số đếm bạch cầu hạt tuyệt đối ($\times 10^6/l$)	Số đếm tiểu cầu ($\times 10^6/l$)	Phần trăm của liều Gemzar 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 đếm bạch cầu hạt đạt được ít nhất $1.500 \times 10^6/l$ và số đếm tiểu cầu đạt được $100.000 \times 10^6/l$.

Điều chỉnh liều với Gemcitabin trong 1 chu kỳ với bệnh ung thư buồng trứng, sử dụng kết hợp với carboplatin		
Số đếm bạch cầu hạt tuyệt đối ($\times 10^6/l$)	Số đếm tiểu cầu ($\times 10^6/l$)	Phần trăm của liều Gemzar chuẩn (%)
> 1.500 và	≥ 100.000	100
$1000-1.500$ hoặc	$75.000-100.000$	50
< 1000 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 đếm bạch cầu hạt đạt được ít nhất $1.500 \times 10^6/l$ và số đếm tiểu cầu đạt được $100.000 \times 10^6/l$.

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

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

- Số đếm bạch cầu hạt tuyệt đối $< 500 \times 10^6/l$ nhiều hơn 5 ngày.
- Số đếm bạch cầu hạt tuyệt đối $< 100 \times 10^6/l$ nhiều hơn 3 ngày.
- Sốt do thiếu bạch cầu hạt trung tính
- Tiểu cầu $< 25.000 \times 10^6/l$
- Chu kỳ bị trì hoãn nhiều hơn 1 tuần do độc tính

Cách dùng

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

Với các chỉ dẫn về việc hoàn nguyên, xin xem mục 6.6.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Nên dùng thận trọng Gemcitabin ở các bệnh nhân suy 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 (xem phần 4.4 và 5.2).

Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi)

Gemcitabin được dung nạp tốt ở các bệnh nhân trên 65 tuổi. Không có bằng chứng cho rằng việc điều chỉnh liều ở bệnh nhân là cần thiết ngoài sự điều chỉnh đã được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân (xem phần 5.2).

Bệnh nhân trẻ em (< 18 tuổi)

Không khuyến cáo sử dụng Gemcitabin cho trẻ em dưới 18 tuổi do không có đủ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn.

4.3 Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.

Đang cho con bú (xem phần 4.6)

4.4 Những thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng

Thời gian truyền kéo dài và Tần suất liều tăng 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 giảm hoặc điều chỉnh liều điều trị nên được cân nhắc khi phát hiện ra hiện tượng giảm tủy xương do thuốc gây ra (xem phần 4.2). Tuy nhiên hiện tượng ức chế tủy xương ngắn và thường không phải giảm liều và hiếm khi ngừng điều trị.

Công thức máu ngoại vi có thể tiếp tục giảm sau khi dừng sử dụng Gemcitabin. Ở các bệnh

nhân bị suy chức năng tủy xương, nên thận trọng khi bắt đầu điều trị. Như với các điều trị gây độc tế bào khác, nguy cơ ức chế tủy xương tích lũy phải được xem xét khi điều trị Gemcitabin cùng với các hóa trị khác.

Thiếu hụt về gan

Dùng Gemcitabin ở các bệnh nhân có đồng thời di căn gan hoặc có tiền sử bệnh lý trước kia về viêm gan, nghiện rượu hoặc xơ gan có thể gây trầm trọng thêm sự thiếu hụt chức năng gan.

Nên tiến hành đánh giá định kỳ cận lâm sàng chức năng thận và chức năng gan (gồm cả các phép thử virút).

Nên dùng thận trọng Gemcitabin ở các bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc có sự thiếu hụt về gan 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 (xem phần 4.2)

Dùng đồng thời với xạ trị

Dùng đồng thời với xạ trị (dùng đồng thời hoặc cách nhau ≤ 7 ngày): Độc tính đã được báo cáo (chi tiết xin xem phần 4.5 và những khuyến cáo trong sử dụng).

Tiêm chủng ngừa sống

Không khuyến cáo sử dụng vắc xin sốt vàng và vắc xin giảm độc lực sống cho những bệnh nhân điều trị với Gemcitabin (xem phần 4.5).

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

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. Chưa biết được nguyên nhân của các ảnh hưởng này. Nếu các ảnh hưởng này tiến triển, nên cân nhắc ngừng điều trị Gemcitabin. Sử dụng sớm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể cải thiện được tình trạng này.

Thận

Các dấu hiệu lâm sàng liên quan với hội chứng urê huyết tan máu (HUS) hiếm khi được báo cáo ở các bệnh nhân dùng Gemcitabin (xem phần 4.8). Nên ngừng dùng Gemcitabin khi có các dấu hiệu đầu tiên của bằng chứng cho thấy thiếu máu tan huyết do bệnh lý vi mạch máu như haemoglobin giảm nhanh đồng thời với sự giảm tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh, creatinine huyết thanh, nitrogen urê máu, hoặc LDH. Sự suy thận có thể không hồi phục khi ngừng điều trị và có thể yêu cầu thẩm phân máu.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản Gemcitabin gây giảm sinh tinh trùng ở chuột đực (xem phần 5.3). Vì vậy, nam giới đang bị điều trị với Gemcitabin không được có con trong khi điều trị và trong 6 tháng sau khi dừng điều trị và nên xin tư vấn liên quan đến việc bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị bởi vì điều trị với Gemcitabin có thể gây giảm khả năng sinh sản (xem phần 4.6).

Natri

Gemzar 200mg chứa 3,5 mg (< 1 mmol) natri mỗi ống. Nên xem xét điều này với những

bệnh nhân đang ăn kiêng muối

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Không có nghiên cứu tương tác cụ thể được thực hiện (xem phần 5.2)

Xạ trị

Đồng thời (dùng đồng thời hoặc cách nhau ≤ 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, mức độ bức xạ, kỹ thuật dự định xạ trị, mô đích, và thể tích 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 Gemcitabin 1000 mg/m^2 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 màng nhầy đe dọa tính mạng tiềm ẩn, 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 $4,795 \text{ cm}^3$]. Các nghiên cứu sau đó cho rằng đó có thể là dùng Gemcitabin liều thấp đồng thời cùng xạ trị với độc tính có thể dự đoán 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^2 , bốn lần) và cisplatin (80 mg/m^2 2 lần) trong 6 tuần.

Chế độ điều trị an toàn tối ưu của Gemcitabin với liệu trị liệu xạ trị chưa được xác định ở tất cả các loại ung thư.

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

Chấn thương do phóng xạ đã được báo cáo với 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.

Những vấn đề khác

Sốt vàng và các vắc xin giảm độc sống khác không được khuyến cáo do nguy cơ toàn thân, có thể gây chết, bệnh tật, đặc biệt là ở các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch.

4.6. Phụ nữ có thai và cho con bú

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 (xem phần 5.3). Dựa trên các kết quả từ nghiên cứu trên động vật và cơ chế tác dụng của Gemcitabin (xem phần 5.3), không nên sử dụng hoạt chất 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 họ phải xin tư vấn thầy thuốc ngay lập tức nếu điều đó xảy ra.

Cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản Gemcitabin gây giảm tinh trùng ở chuột đực (xem phần 5.3). Vì vậy, nam giới đang điều trị với Gemcitabin không được có con trong khi điều trị và

trong 6 tháng sau khi ngừng điều trị và nên xin tư vấn liên quan đến việc bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị bởi vì điều trị với Gemcitabin có thể gây giảm khả năng sinh sản.

4.7. Tác động tới khả năng lái xe và sử dụng 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.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Các phản ứng thuốc có hại được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến điều trị với Gemzar bao gồm: buồn nôn kèm theo hoặc không kèm theo nôn, tăng men 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 (xem phần 4.4). Các phản ứng có hại trong giới hạn liều là giảm tiểu cầu, bạch cầu và số đếm bạch cầu hạt (xem phần 4.2)

Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng

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 ($< 1/10000$).

Tần suất và các tác dụng không mong muốn trong bảng dưới đây dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng

Nhóm tổ chức cơ thể	Nhóm tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<u>Rất phổ biến</u> - Giảm bạch cầu (Giảm bạch cầu hạt mức độ 3 = 19,3 %; Mức độ 4 = 6 %). Ức chế tủy xương thường nhẹ đến trung bình và ảnh hưởng nhất đến số đếm bạch cầu hạt trung tính (xem phần 4.2) - Giảm tiểu cầu - Thiếu máu <u>Phổ biến</u> - Sốt giảm bạch cầu <u>Rất hiếm</u> - Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	<u>Rất hiếm</u> Phản ứng phản vệ
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	<u>Phổ biến</u> Chán ăn

Rối loạn hệ thần kinh	<u>Phổ biến</u> • Đau đầu • Mất ngủ • Ngủ gà
Rối loạn tim	<u>Hiếm</u> • Nhồi máu cơ tim
Rối loạn mạch	<u>Hiếm</u> • Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	<u>Rất phổ biến</u> • Khó thở - thường nhẹ và qua nhanh mà không cần điều trị. <u>Phổ biến</u> • Ho • Viêm mũi <u>Không phổ biến</u> • Viêm phổi kẽ (xem phần 4.4) • Co thắt phế quản – thường nhẹ và thoáng qua nhưng có thể yêu cầu điều trị ngoài ruột.
Rối loạn hệ tiêu hóa	<u>Rất phổ biến</u> • Nôn • Buồn nôn <u>Phổ biến</u> • Tiêu chảy • Viêm dạ dày và loét miệng • Táo bón
Rối loạn gan	<u>Rất phổ biến</u> • Tăng men transaminase gan (AST và ALT) và phosphat kiềm <u>Phổ biến</u> • Tăng bilirubin <u>Hiếm</u> • Tăng men gamma-glutamyl transferase (GGT)
Rối loạn da và mô dưới da	<u>Rất phổ biến</u> • Phát ban da dị ứng thường xuyên kết hợp với ngứa • Rụng tóc <u>Phổ biến</u> • Ngứa • Sưng <u>Hiếm</u> • Loét • Mụn nước và đau • Tróc vảy <u>Rất hiếm</u> • Phản ứng da nghiêm trọng bao gồm sự tróc vảy và phát ban da bong rộp

Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<u>Phổ biến</u> • Đau lưng • Chứng đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	<u>Rất phổ biến</u> • Huyết niệu • Protein niệu nhẹ
Rối loạn chung và tình trạng đường dùng tại chỗ	<u>Rất phổ biến</u> • Các triệu chứng như cúm – triệu chứng phổ biến nhất là sốt, đau đầu, rùng mình, đau cơ, suy nhược và chán ăn. Ho, viêm mũi, khó chịu, ra mồ hôi và khó ngủ cũng được báo cáo • Phù/phù ngoại vi – bao gồm phù mắt. Phù thường biến mất sau khi dùng điều trị <u>Phổ biến</u> • Sốt • Suy nhược • Rùng mình <u>Hiếm</u> • Các phản ứng tại vị trí tiêm – phần lớn là nhẹ
Tổn thương, gây độc và quá trình biến chứng	Độc tính phóng xạ (xem phần 4.5).

Kinh nghiệm hậu mãi (các báo cáo tự phát) không biết Tần suất (không thể ước tính được dựa trên các dữ liệu có sẵn)

Rối loạn hệ thần kinh

Tai biến mạch máu não.

Rối loạn tim

Loạn nhịp, chủ yếu là tâm thất có tính tự nhiên.
Suy tim.

Rối loạn mạch

Các dấu hiệu lâm sàng của chứng hoại tử và viêm mạch ngoại vi.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Phù phổi.

Hội chứng nguy ngập hô hấp ở người lớn (xem phần 4.4).

Rối loạn hệ tiêu hóa

Viêm ruột kết cục bộ.

Rối loạn gan

Độc tính gan nghiêm trọng, bao gồm suy gan và chết.

Rối loạn da và mô dưới da

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm tróc vảy và phát ban da bóng rộp, hội chứng Lyell, hội chứng Steven – Johnson.

Rối loạn thân và đường niệu

Suy thận (xem phần 4.4)

Hội chứng urê máu tan huyết (xem phần 4.4).

Tổn thương, gây độc và quá trình biến chứng

Phản ứng phóng xạ.

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 có hại không liên quan đến sự tăng tỉ lệ nhiễm trùng hoặc các hiện tượng xuất huyết. Một môi và sốt giảm bạch cầu xảy ra thường xuyên hơn khi dùng Gemcitabin kết hợp với paclitaxel. Một môi không liên quan đến sự thiếu máu thường hồi phục sau chu kỳ đầu tiên.

Các hiện tượng có hại mức độ 3 và 4 Paclitaxel so sánh với Gemcitabin kết hợp paclitaxel				
	Số lượng (%) bệnh nhân			
	Nhóm Paclitaxel (N=259)		Nhóm Gemcitabin kết hợp với Paclitaxel (N=262)	
	Mức 3	Mức 4	Mức 3	Mức 4
<i>Trong phòng thí 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>Ngoài phòng thí nghiệm</i>				
Sốt 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)
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 mức độ 4 kéo dài hơn 7 ngày xảy ra với 12,6% bệnh nhân nhóm kết hợp và 5,0% bệnh nhân nhóm paclitaxel.

Sử dụng kết hợp trong ung thư bàng quang

Các hiện tượng có hại mức độ 3 và 4 MVAC so sánh với Gemcitabin kết hợp cisplatin				
	Số lượng (%) bệnh nhân			
	Nhóm MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin và cisplatin) (N=196)		Nhóm Gemcitabin kết hợp với cisplatin (N=200)	
	Mức độ 3	Mức độ 4	Mức độ 3	Mức độ 4

Trong phòng thí nghiệm				
Thiếu máu	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Giảm tiểu cầu	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Ngoài phòng thí nghiệm				
Buồn nôn và nôn	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Tiêu chảy	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Nhiễm trùng	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Viêm dạ dày	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Sử dụng kết hợp trong ung thư buồng trứng

Các hiện tượng có hại mức 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)	
	Mức độ 3	Mức độ 4	Mức độ 3	Mức độ 4
Trong phòng thí nghiệm				
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)
Ngoài phòng thí nghiệm				
Xuất huyết	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Sốt giảm bạch cầu hạt	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Nhiễm trùng không kèm giảm bạch cầu trung tính	0(0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

Bệnh thần kinh cảm giác cũng xảy ra nhiều hơn ở nhóm kết hợp so với nhóm dùng carboplatin đơn lẻ.

4.9. Quá liều

Không có chất giải độc đặc hiệu cho quá liều Gemcitabin. Dùng các liều cao như 5700 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch hơn 30 phút mỗi 2 tuần có thể chấp nhận được về mặt độc tính lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi công thức máu thích hợp và dùng biện pháp hỗ trợ nếu cần thiết

5. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: tương tự pyrimidin
Mã ATC: L01BC05

Hoạt tính độc tế bào trong tế bào gốc

Gemcitabin thể hiện tác dụng phân hủy tế bào đối với các tế bào khối u gốc ở người và loài gặm nhấm. Tác dụng của nó đặc hiệu theo pha như Gemcitabin chủ yếu diệt các tế bào trải qua sự 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 phân giải 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 tiền lâm sàng, hoạt tính chống khối u của Gemcitabin là phụ thuộc thời biểu. Khi dùng Gemcitabin hàng ngày, quan sát thấy tỉ lệ tử vong cao ở các động vật nhưng hoạt tính chống khối u lại rất nhỏ. Tuy nhiên, Gemcitabin thường được dùng 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 pyrimidine, được chuyển hóa trong tế bào bởi men nucleoside kinase tạo thành diphosphate (dFdCDP) và triphosphate (dFdCTP) 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 men ribonucleotide reductase, là men duy nhất xúc tác các phản ứng tạo ra deoxynucleoside triphosphates (dCTP) để tổng hợp DNA. Sự ức chế men này bởi dFdCDP sẽ làm giảm nồng độ deoxynucleoside 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 và 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 nucleotide nữa gắn thêm vào chuỗi DNA đang phát triển. Sau khi gắn thêm nucleotide 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 chương trình định trước, được gọi là "apoptosis".

Dữ 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 methotrexate/vinblastine/adriamycin/cisplatin (MVAC), về tỉ lệ sống sót bình quân (12,8 và 14,8 tháng tương ứng, $p = 0,547$), thời gian tiến triển bệnh (7,4 và 7,6 tháng tương ứng, $p = 0,842$) và tỉ lệ đáp ứng (49,4% và 45,7% tương ứng, $p = 0,512$). Tuy nhiên, sự kết hợp của Gemcitabin với cisplatin đã cho đồ thị độc tính tốt hơn MVAC.

Ung thư tuyến tụy

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên pha III trên 126 bệnh nhân với ung thư tuyến tụy di căn hoặc tiến triển, Gemcitabin cho tỉ lệ đáp ứng lâm sàng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 5-fluorouracil (23,8% và 4,8% tương ứng, $p = 0,0022$). Ngoài ra, 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 $p < 0,0024$) đã được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị Gemcitabin so với 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) di căn hoặc tiến triển 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 (31,0% và 12,0% tương ứng, $p < 0,0001$). 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 sánh 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 etoposide (40,6% và 21,2% tương ứng, $p = 0,025$). 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 etoposide/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 platinum được chọn ngẫu nhiên để điều trị với Gemcitabin và carboplatin (GCb), hoặc với carboplatin (Cb). Sự kéo dài thời gian tiến triển bệnh có ý nghĩa thống kê từ 5,8 đến 8,6 tháng (log-rank $p = 0,0038$) đã quan sát thấy 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 sự 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 sánh với các bệnh nhân điều trị paclitaxel. Sau 377 trường hợp chết, tỉ lệ sống tổng quát 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 tổng quát là 41,4% và 26,2% tương ứng ($p = 0,0002$).

5.2 Đặc điểm 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 đó, 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 2592 mg/m² 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 1000 mg/m²/30 phút là cao hơn 5 µg/ml với khoảng 30 phút sau khi kết thúc truyền, và cao hơn 0,4 µg/ml trong 1 giờ nữa

Phân bố

Thể tích phân bố ở khoảng trung tâm là 12,4 l/m² với phụ nữ và 17,4 l/m² ở nam giới (tính biến thiên riêng lẻ là 91,9 %). Thể tích phân bố ở khoang ngoại vi là 47,41 l/m². Thể tích ở khoang ngoại vi không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Liên kết 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 một lần mỗi tuần.

Chuyển hóa

Gemcitabin được chuyển hóa nhanh chóng bởi men cytidine deaminase trong gan, thận, máu và các mô khác. Chuyển hóa nội bào của Gemcitabin tạo ra Gemcitabin mono, di và triphosphate (dFdCMP, dFdCDP and 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/m² đến 92,2 l/giờ/m² phụ thuộc vào giới tính và tuổi (tính biến thiên riêng lẻ là 52,2 %). Độ thanh thải ở phụ nữ vào khoảng 25% thấp hơn giá trị ở nam. Mặc dù nhanh nhưng độ thanh thải ở cả nam và nữ đều giảm theo tuổi. Với liều khuyến cáo 1000 mg/m² 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/m².

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/m²/30 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/m²): 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 triphasic 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: 18 l/m² (từ 11 - 22 l/m²)

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái hằng định (Vss): 151 l/m² (từ 96 – 228 l/m²)

Phân bố vào mô: phạm vi rộng

Độ thanh thải trung bình: 2,5 l/giờ/m² (từ 1 – 4 l/giờ/m²)

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

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu liều lặp lại trong 6 tháng ở chuột và chó, kết quả cho thấy suy hệ tạo

máu phụ thuộc liều và thời biểu là hồi phục được.

Gemcitabin gây đột biến gen trong phép thử đột biến *in vitro* và phép thử vi nhân tủy xương *in vivo*. Các nghiên cứu trên động vật thời gian dài để đánh giá khả năng gây ung thư tiềm ẩn chưa được thực hiện.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản, Gemcitabin gây giảm sinh tinh trùng ở chuột đực. Không phát hiện thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cái.

Đánh giá từ các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy độc tính sinh sản như ảnh hưởng tới sinh đẻ và các ảnh hưởng khác đến sự phát triển của phôi hoặc bào thai, quá trình mang thai hoặc gần thời điểm sinh và sau khi sinh.

6. ĐẶC ĐIỂM BẢO CHẾ

6.1 Danh mục tá dược

Mannitol, natri acetat, acid hydroclorid, natri hydroxid.

6.2 Tính tương kỵ

Không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác trừ các trường hợp đề cập trong mục 6.6.

6.3 Hạn dùng

Lo chưa mở: 3 năm.

Dung dịch hoàn nguyên:

Độ ổn định lý hóa trong sử dụng đã được chứng minh trong 24 giờ ở 30°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 (và pha loãng nếu áp dụng) 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.

6.4 Thận trọng đặc biệt trong bảo quản.

Lọ chưa mở: Bảo quản dưới 30°C

Các điều kiện bảo quản của sản phẩm thuốc hoàn nguyên xem phần 6.3.

6.5 Bản chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Lọ thủy tinh loại I, với nút cao su và bịt kín bằng màng nhôm, và nắp polypropylene.

Mỗi hộp chứa 1 lọ.

6.6 Những thận trọng đặc biệt trong thải bỏ và sử dụng.

Xử lý

Phải tuân thủ những thận trọng an toàn thường quy với các tác nhân cytostatic khi chuẩn bị và xử lý hủy dung dịch tiêm truyền. Việc xử lý dung dịch tiêm truyền phải tiến hành trong

hộp an toàn và nên sử dụng áo bảo vệ, găng tay. Nếu không có hộp an toàn, nên cung cấp thiết bị với mặt nạ và kính bảo vệ.

Nếu chế phẩm bị rơi vào mắt, có thể gây kích ứng nghiêm trọng. Nên rửa mắt sạch ngay lập tức với nước. Nếu sự kích ứng kéo dài, nên tham khảo ý kiến bác sĩ. Nếu dung dịch bị đổ ra da, rửa sạch da với nước.

Hướng dẫn cách hoàn nguyên (và pha loãng hơn nếu thích hợp)

Chỉ được hoàn nguyên bột tiêm Gemcitabin với dung dịch natri chloride 9 mg/ml (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. Không nên pha thuốc ở các nồng độ cao hơn 40 mg/ml vì có thể không được hòa tan hoàn toàn.

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

2. Để hoàn nguyên, thêm 5 ml dung dịch natri chloride 9 mg/ml vô trùng (0,9%) loại dùng để tiêm và không có chất bảo quản vào lọ 200 mg hoặc thêm 25 ml dung dịch natri chloride 9 mg/ml vô trùng (0,9%) loại dùng để tiêm và 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 vô trùng natri chloride 9 mg/ml (0,9%) loại dùng để tiêm và không có chất bảo quản. Dung dịch hoàn nguyên trong, không màu đến màu vàng nhạt nhẹ.

3. Các sản phẩm dùng ngoài ruột nên được kiểm tra bằng mắt thường về vấn đề tiểu phân và sự đổi màu. Không sử dụng nếu quan sát thấy vấn đề về tiểu phân.

Bất kỳ sản phẩm không sử dụng nào hoặc vật liệu loại bỏ đều phải được hủy theo yêu cầu địa phương

SẢN XUẤT BỞI:

ELI LILLY AND COMPANY
Indianapolis, IN 46285, Mỹ.

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.
Thông báo cho bác sĩ của bạn bất kỳ tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng

<https://trungtamthuoc.com/>