

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HENOBICIN

Bột đông khô pha tiêm Daunorubicin 20 mg



*Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em*

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi lọ bột đông khô pha tiêm chứa:

Hoạt chất:

Daunorubicin (dưới dạng Daunorubicin hydrochloride).....20 mg.

Tá dược: Mannitol.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột hoặc bánh đông khô pha tiêm màu đỏ cam đến đỏ.

CHỈ ĐỊNH

Daunorubicin được chỉ định trong các trường hợp:

- + Làm thuyên giảm bệnh bạch cầu dòng tủy và dòng lympho cấp tính.
- + Điều trị bệnh bạch cầu dòng lympho và dòng tủy cấp tính ở trẻ em, một phần trong phác đồ phối hợp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

40 – 60 mg/m² cách ngày trong một đợt điều trị lên đến ba lần tiêm cho sự thuyên giảm.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML): Liều khuyến cáo là 45 mg/m².

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL): Liều khuyến cáo là 45 mg/m².

Trẻ em

Liều daunorubicin ở trẻ em (trên 2 tuổi) thường tính trên diện tích bề mặt cơ thể và điều chỉnh để đáp ứng theo yêu cầu của từng bệnh nhân, dựa trên đáp ứng lâm sàng và tình trạng huyết học. Các đợt điều trị có thể lặp lại sau 3 đến 6 tuần.

Tham khảo các phác đồ và hướng dẫn chuyên ngành để có phác đồ điều trị thích hợp.

Đối với trẻ từ 2 tuổi trở lên, liều tích lũy tối đa là 300 mg/m².

Đối với trẻ dưới 2 tuổi (hoặc diện tích bề mặt cơ thể dưới 0,5 m²), liều tích lũy tối đa là 10 mg/kg.

Người cao tuổi

Sử dụng daunorubicin thận trọng ở bệnh nhân có dự trữ trong tủy xương không đủ do lớn tuổi. Khuyến cáo giảm liều đến 50%.

Số lần tiêm cần thiết khác nhau theo từng bệnh nhân và phải được xác định dựa vào khả năng đáp ứng và dung nạp trong mỗi trường hợp.

Dùng cẩn thận daunorubicin khi số lượng bạch cầu trung tính $< 1.500/\text{mm}^3$. Xem xét giảm liều daunorubicin trong trường hợp bạch cầu trung tính giảm nặng.

Giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Khuyến cáo giảm 25% ở bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh 20 – 50 $\mu\text{mol/L}$ hoặc creatinin 105 – 265 $\mu\text{mol/L}$. Giảm 50% trong trường hợp nồng độ bilirubin huyết thanh trên 50 $\mu\text{mol/L}$ hoặc creatinin trên 265 $\mu\text{mol/L}$.

Cách dùng

Daunorubicin kích ứng mạnh với các mô, chỉ có thể dùng đường tĩnh mạch sau khi pha loãng. Daunorubicin nên truyền qua tĩnh mạch lớn và dịch truyền được giữ cho chảy tự do. Khi tiêm lần hai hoặc các lần tiếp theo, liều dùng và khoảng thời gian phụ thuộc vào hiệu quả của các liều trước đó và cân nhắc thận trọng, kiểm tra máu ngoại vi, trong một số trường hợp phải kiểm tra tủy xương.

Không thể dự đoán chính xác ảnh hưởng của daunorubicin lên quá trình xuất hiện bệnh và các tế bào gốc bình thường của máu cho bất kỳ trường hợp cụ thể nào. Sự khác nhau giữa điều trị không đầy đủ, sự thuyên giảm được đáp ứng và quá liều kèm theo chứng bất sản tủy xương không hồi phục phụ thuộc vào việc lựa chọn đúng liều, các khoảng thời gian và tổng số liều.

Biện pháp phòng ngừa khi thải bỏ và các xử lý khác

Hoàn nguyên lọ chứa 20 mg daunorubicin với 4 ml nước cất pha tiêm để được nồng độ 5 mg/ml. Liều daunorubicin tính toán nên được pha loãng thêm với nước muối sinh lý để có nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Tiêm dung dịch này trong khoảng thời gian 20 phút vào dây truyền hoặc mạch nhánh của một dung dịch nước muối sinh lý truyền tĩnh mạch đang chảy (để giảm thiểu sự thoát mạch và hoại tử mô có thể xảy ra). Ngoài ra, daunorubicin có thể được thêm vào túi chứa dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và dung dịch này được truyền vào mạch nhánh của một dung dịch truyền nước muối sinh lý truyền tĩnh mạch đang chảy.

Dung dịch hoàn nguyên phải được sử dụng ngay sau khi pha.

Nếu không được sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trong quá trình sử dụng trước khi dùng thuốc là trách nhiệm của người sử dụng. Tuy nhiên, dung dịch hoàn nguyên trong quá trình sử dụng đã được chứng minh là ổn định về hóa học và vật lý trong vòng 24 giờ khi bảo quản ở 2 – 8°C trong lọ ban đầu.

Dung dịch hoàn nguyên sau khi pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% phải được sử dụng ngay lập tức.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất, bất kỳ anthracycline nào hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Daunorubicin không sử dụng ở bệnh nhân:
 - + Vừa mới khỏi bệnh hoặc đang bị thủy đậu hoặc zona.
 - + Suy tủy xương kéo dài.
 - + Nhiễm trùng nặng.
 - + Suy giảm chức năng gan hoặc thận nặng.
 - + Suy cơ tim.
 - + Nhồi máu cơ tim gần đây.
 - + Rối loạn nhịp tim nặng.

- Không dùng đường tiêm bắp.
- Không dùng daunorubicin nếu liều tích lũy cao nhất ($500 - 600 \text{ mg/m}^2$ ở người lớn, 300 mg/m^2 ở trẻ từ 2 tuổi trở lên, 10 mg/kg cân nặng ở trẻ dưới 2 tuổi) hoặc đã dùng anthracycline độc tính trên tim khác trước đó, nếu không nguy cơ gây hại trên tim đe dọa tính mạng sẽ tăng lên rõ rệt.
- Phụ nữ không cho con bú trong thời gian điều trị.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Khi pha chế phải tránh daunorubicin tiếp xúc trên da và niêm mạc. Cần tăng cường các biện pháp phòng ngừa an toàn cho bác sĩ và điều dưỡng vì daunorubicin hydrochloride có khả năng gây đột biến và ung thư. Cần đặc biệt thận trọng khi tiếp xúc với phân và chất nôn của bệnh nhân vì có thể chứa daunorubicin hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính. Nhân viên đang mang thai không được tiếp xúc với thuốc kim tế bào.

Thận trọng khi sử dụng

Daunorubicin được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm về điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và hóa trị liệu gây độc tế bào. Theo dõi thường xuyên tình trạng huyết học của bệnh nhân.

Chống chỉ định tương đối là giảm toàn thể huyết cầu mức độ cao hoặc giảm bạch cầu/giảm tiểu cầu đơn lẻ.

Chống chỉ định tương đối khác là rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là nhịp nhanh thất hoặc rối loạn nhịp tim có ảnh hưởng huyết động học liên quan đến lâm sàng và biểu hiện suy tim trên lâm sàng – ngay cả trong tiền sử, nhồi máu cơ tim, các rối loạn nghiêm trọng ở thận và gan, mang thai và tình trạng chung của bệnh nhân kém. Bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích và rủi ro, quyết định phương pháp điều trị trong từng trường hợp cụ thể.

Nhiễm trùng không kiểm soát, đặc biệt các bệnh do virus (như *Herpes zoster*) có thể xuất hiện các đợt nặng đe dọa tính mạng sau khi dùng daunorubicin do ảnh hưởng ức chế miễn dịch của thuốc.

Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân đang bị chảy máu, xạ trị đồng thời hoặc có kế hoạch. Những bệnh nhân này có nguy cơ phản ứng tại chỗ cao ở vùng xạ trị trong quá trình điều trị với daunorubicin. Xạ trị trung thất trước đó làm tăng độc tính trên tim của daunorubicin. Bệnh nhân nên hồi phục từ các độc tính cấp tính do điều trị gây độc tế bào trước đó (như viêm miệng, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và nhiễm trùng toàn thân) trước khi bắt đầu với daunorubicin.

Hệ tạo máu

Sau khi dùng liệu điều trị, suy tủy xương sẽ xảy ra ở tất cả các bệnh nhân. Suy tủy xương có hồi phục xuất hiện phụ thuộc vào liều và chủ yếu bao gồm giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt (giảm bạch cầu trung tính) và giảm tiểu cầu. Thiếu máu hiếm xảy ra hơn. Mức giảm thấp nhất xuất hiện từ 8 đến 10 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Sự hồi phục thường từ 2 đến 3 tuần sau lần tiêm cuối cùng. Để tránh các biến chứng do suy tủy xương, cần theo dõi cẩn thận công thức máu trước và trong khi điều trị, đặc biệt chú ý đến bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu và hồng cầu. Sốt, nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, xuất huyết và thiếu oxy ở mô có thể xảy ra do di chứng của suy tủy xương và thậm chí có thể dẫn đến tử

vong. Phải đảm bảo nhiễm trùng nặng và/hoặc đợt chảy máu có thể được điều trị nhanh chóng và hiệu quả. Suy tủy xương có thể cần điều trị hỗ trợ chuyên sâu.

Bệnh bạch cầu thứ phát

Bệnh bạch cầu thứ phát, có hoặc không có giai đoạn tiền bệnh bạch cầu, được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với anthracycline, bao gồm daunorubicin. Bệnh bạch cầu thứ phát xuất hiện nhiều hơn khi dùng những thuốc này trong phối hợp với thuốc chống ung thư gây hại DNA, kết hợp với xạ trị, khi bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng các thuốc gây độc tế bào hoặc khi tăng liều anthracycline. Những bệnh bạch cầu này có thời gian ủ bệnh từ 1 đến 3 năm.

Độc tính trên tim

Tổn thương cơ tim là một trong những rủi ro nghiêm trọng khi điều trị với daunorubicin. Tổn thương cơ tim do nhiễm độc daunorubicin có thể xảy ra ở hai dạng. “Loại cấp tính” không phụ thuộc liều được biểu hiện bằng rối loạn nhịp trên thất (nhịp nhanh xoang, co tâm thất sớm, block nhĩ thất) và/hoặc các bất thường điện tâm đồ (ECG) không đặc hiệu (thay đổi sóng ST-T, phức hợp QRS điện áp thấp, sóng T). Đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, xơ hóa nội tâm mạc, viêm màng ngoài tim/viêm cơ tim cũng đã được báo cáo. “Loại chậm”, bệnh lý cơ tim sung huyết có thể xuất hiện, đặc biệt là sau khi tích lũy daunorubicin liều cao. Thỉnh thoảng tình trạng này xảy ra trong quá trình điều trị, nhưng cũng thường chỉ vài tháng đến vài năm sau khi kết thúc điều trị và biểu hiện lâm sàng bởi suy tim toàn bộ, đôi khi dẫn đến tử vong do suy tim cấp tính. Mức độ nghiêm trọng và tần suất của các tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều daunorubicin tích lũy. Do đó, theo dõi cẩn thận chức năng tim trước, trong và sau khi điều trị để xác định nguy cơ biến chứng rủi ro trên tim càng sớm càng tốt. Để theo dõi thường xuyên, phương pháp phù hợp nhất là ECG và xác định phân suất tống máu thất trái (quét UCG, MUGA).

Ngưỡng liều cho người lớn là 550 mg/m², trẻ em từ hai tuổi trở lên khoảng 300 mg/m² và trẻ em dưới hai tuổi khoảng 10 mg/kg cân nặng.

Các yếu tố nguy cơ gây độc tính trên tim bao gồm bệnh tim mạch đang hoạt động hoặc tiềm ẩn, xạ trị trước đó hoặc đồng thời ở vùng trung thất/quanh tim, điều trị trước đó bằng các anthracycline hoặc anthracenedione khác và sử dụng đồng thời với các thuốc có khả năng ức chế co bóp tim hoặc thuốc gây độc cho tim (ví dụ trastuzumab). Không nên dùng kết hợp các anthracycline bao gồm daunorubicin với thuốc gây độc cho tim khác trừ khi chức năng tim của bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ. Bệnh nhân dùng anthracycline sau khi ngừng điều trị bằng các thuốc gây độc cho tim khác, đặc biệt là những thuốc có thời gian bán thải dài như trastuzumab, cũng có thể tăng nguy cơ độc tính trên tim. Trong những trường hợp này, tổng liều tích lũy ở người lớn vượt quá 400 mg/m² chỉ khi có sự thận trọng cao.

Người cao tuổi, bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hoặc biểu hiện tăng huyết áp động mạch và xạ trị vùng ngực có mức độ nguy hiểm cao hơn, cũng như ở trẻ em.

Trong những trường hợp này, tổng liều tích lũy ở người lớn không được vượt quá 400 mg/m². Nguy cơ tổn thương cơ tim tăng ở trẻ em và thanh thiếu niên, khuyến cáo quan sát theo dõi tim trong thời gian dài ở những tình trạng này.

Một số nghiên cứu dài hạn ở trẻ em cũng cho thấy sau khi điều trị anthracycline, các bệnh lý cơ tim sung huyết có giai đoạn muộn kéo dài nhiều năm và diễn biến nhanh có thể xảy ra.

So sánh với người lớn, tổng liều tích lũy thấp hơn có thể dẫn đến rối loạn chức năng tim liên quan đến lâm sàng. Một nghiên cứu đã mô tả tác dụng phụ gây độc trên tim kéo dài của doxorubicin và daunorubicin ở 201 trẻ được điều trị. Các bệnh nhân có tổng liều tích lũy của doxorubicin và/hoặc daunorubicin trong khoảng từ 200 đến 1275 mg/m² (trung bình là 450 mg/m²), một phần cũng được xạ trị vào trung thất. Các phương pháp điều trị đã diễn ra từ 4 đến 20 năm trước (trung bình là 7 năm). Độc tính trên tim của doxorubicin tương đương với daunorubicin. Chức năng bơm của tim bị suy giảm nếu phân suất co rút trong siêu âm tim được xác định < 29% hoặc phân suất tổng máu trong hình ảnh hạt nhân phóng xạ của tim < 50% hoặc quan sát thấy giảm khi tập thể dục. Tỷ lệ suy giảm chức năng tim là 11% khi liều anthracycline tích lũy dưới 400 mg/m², 28% ở liều từ 400 đến 599 mg/m² và 47% ở liều từ 600 đến 799 mg/m² và 100% ở bảy bệnh nhân đã dùng trên 800 mg/m². Thêm xạ trị làm tăng tỷ lệ rối loạn chức năng tim ở mỗi giai đoạn liều. 9 trong số 201 bệnh nhân được khảo sát còn có thêm các triệu chứng về tim dưới dạng suy tim, rối loạn dẫn truyền và rối loạn nhịp tim. Ở 4 trong số 9 bệnh nhân bị ảnh hưởng, các triệu chứng xuất hiện lần đầu sau 12 đến 18 năm kết thúc hóa trị.

Chức năng gan và thận

Daunorubicin được chuyển hóa chủ yếu ở gan và bài tiết qua mật. Để tránh các biến chứng, nên theo dõi chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng daunorubicin. Suy giảm chức năng gan yêu cầu phải giảm liều, dựa trên nồng độ bilirubin huyết thanh.

Suy giảm chức năng thận cũng có thể làm tăng độc tính trên thận. Do đó, theo dõi chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị.

Sử dụng thận trọng daunorubicin ở bệnh nhân có nguy cơ tăng acid uric máu (như sự có mặt của gút, urate và sỏi thận), thâm nhiễm tế bào khối u vào tủy xương và bệnh nhân có dự trữ tủy xương không đủ do dùng thuốc gây độc tế bào hoặc xạ trị trước đó. Liều tích lũy của daunorubicin nên được giới hạn ở mức 400 mg/m² khi đã xạ trị vào trung thất trước đó. Không nên lặp lại liều daunorubicin khi có biểu hiện suy tủy xương hoặc loét miệng.

Tăng acid uric máu và bệnh thận do acid uric có thể xảy ra do hậu quả của sự chết hàng loạt các tế bào bạch cầu và làm suy giảm chức năng thận, đặc biệt khi số lượng bạch cầu trước điều trị tăng. Mức độ phụ thuộc vào tổng khối lượng khối u. Cần dự phòng bằng allopurinol trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính (chu kỳ đầu tiên) để tránh tổn thương ống thận do suy thận vì những lý do trên. Có thể gây ra sự xuất hiện hội chứng thận hư. Đánh giá lại nồng độ acid uric, kali, calci phosphate và creatinin trong máu sau điều trị ban đầu. Hydrat hóa, kiềm hóa nước tiểu và dự phòng bằng allopurinol để ngăn ngừa tăng acid uric máu có thể giảm thiểu các biến chứng tiềm ẩn của hội chứng ly giải khối u.

Tác động ức chế miễn dịch/tăng khả năng bị nhiễm trùng

Sử dụng vaccin sống hoặc vaccin sống giảm độc lực ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do các thuốc hóa trị, bao gồm daunorubicin, có thể dẫn đến nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc tử vong. Nên tránh tiêm vaccin sống ở bệnh nhân dùng daunorubicin. Sử dụng vaccin chết hoặc vaccin bất hoạt, tuy nhiên, đáp ứng của những loại vaccin này có thể giảm.

Rối loạn trên đường tiêu hóa

Daunorubicin có thể gây buồn nôn và nôn, trường hợp nặng có thể mất nước. Phòng ngừa hoặc giảm nhẹ buồn nôn và nôn bằng cách dùng phương pháp chống nôn thích hợp.

Viêm niêm mạc/viêm miệng thường xuất hiện sớm sau khi dùng thuốc và nếu nặng có thể tiến triển sau vài ngày thành loét niêm mạc. Hầu hết bệnh nhân hồi phục tác dụng phụ này vào tuần điều trị thứ ba.

Các trường hợp viêm đại tràng, viêm ruột và viêm ruột giảm bạch cầu trung tính (viêm manh tràng) đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng daunorubicin. Nên ngừng thuốc và điều trị y tế thích hợp kịp thời.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm

Sau khi truyền, kích ứng tại chỗ tùy thuộc vào lượng liên quan, viêm mô tế bào nghiêm trọng, loét đau và hoại tử mô sẽ xảy ra. Trong một số trường hợp cần can thiệp phẫu thuật. Có thể xảy ra tổn thương mô không hồi phục. Viêm tĩnh mạch cục bộ, viêm tắc tĩnh mạch và/hoặc xơ cứng tĩnh mạch cũng có thể xảy ra, đặc biệt nếu tiêm daunorubicin vào các mạch nhỏ hoặc tiêm nhiều lần vào cùng một tĩnh mạch. Nguy cơ viêm tĩnh mạch/viêm tắc tĩnh mạch có thể được giảm thiểu bằng cách thực hiện theo các khuyến cáo trong mục “Liều dùng và Cách dùng”.

Rối loạn trên da và mô dưới da

Rụng tóc hoàn toàn liên quan đến sự phát triển của râu và da đầu, lông nách và lông mu hầu như luôn xảy ra khi dùng đủ liều daunorubicin. Tác dụng phụ này có thể gây khó chịu cho bệnh nhân nhưng thường hồi phục được, tóc mọc lại, xảy ra trong vòng hai đến ba tháng từ khi ngừng điều trị.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Daunorubicin ức chế khả năng sinh sản. Mất kinh và không có tinh trùng có thể xảy ra. Mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào liều dùng. Các rối loạn khả năng sinh sản có thể không hồi phục.

Thận trọng tránh thoát mạch trong quá trình truyền tĩnh mạch. Nên thực hiện tất cả các bước để tránh viêm mạch và thoát mạch, tránh băng bó. Đổ bưng mặt hoặc ban đỏ dọc theo tĩnh mạch cho thấy tiêm quá nhanh. Nếu nghi ngờ hoại tử, dừng truyền ngay lập tức và tiếp tục truyền sang tĩnh mạch khác. Khi xảy ra thoát mạch, cố gắng hút dịch trở lại qua kim. Khu vực bị ảnh hưởng có thể tiêm hydrocortisone. Cũng có thể tiêm natri bicarbonate (5 ml dung dịch 8,4% kl/tt) để thay đổi pH, thuốc sẽ thủy phân. Tham khảo ý kiến của bác sĩ thẩm mỹ vì có thể phải ghép da.

Chườm túi đá có thể giúp giảm bớt sự khó chịu tại chỗ và cũng ngăn tình trạng lan rộng. Sau đó nên bôi kem corticosteroid và băng vết thương bằng gạc vô trùng.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Mỗi bệnh nhân cần được khám lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn để xác định có bị nhiễm trùng hay không, bất kỳ nhiễm trùng nào cũng phải được điều trị trước khi dùng daunorubicin vì có thể làm suy giảm tùy xương đến mức các thuốc chống nhiễm trùng không còn hiệu quả. Nếu trong quá trình điều trị bằng daunorubicin, bệnh nhân bị sốt (không kể đến số lượng bạch cầu trung tính), nên bắt đầu điều trị bằng kháng sinh phổ rộng. Nếu có sẵn cơ sở vật chất, bệnh nhân nên được điều trị trong môi trường không có

mầm bệnh hoặc, nếu không thể, nên áp dụng biện pháp phòng ngừa chăm sóc rào cản đảo ngược và biện pháp phòng ngừa vô trùng.

Sử dụng liệu pháp chống nhiễm khuẩn khi có nghi ngờ hoặc xác nhận nhiễm trùng và trong giai đoạn bất sản. Nên tiếp tục một thời gian sau khi tủy đã được tái tạo. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng.

Huyết học

Daunorubicin có thể gây ức chế tủy xương. Sử dụng thận trọng daunorubicin khi số lượng bạch cầu trung tính $< 1.500/\text{mm}^3$. Sốt giảm bạch cầu trung tính được báo cáo khi dùng daunorubicin phối hợp với các điều trị chống ung thư khác.

Theo dõi công thức máu trước và trong quá trình dùng daunorubicin, các bất thường về huyết học nên được điều trị kịp thời.

Hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES, cũng được biết như hội chứng bệnh não chất trắng sau có hồi phục, RPLS)

Đã ghi nhận các trường hợp PRES khi dùng daunorubicin trong hóa trị phối hợp. PRES là một rối loạn thần kinh có biểu hiện đau đầu, co giật, hôn mê, lú lẫn, nhìn mờ, các rối loạn thị giác và thần kinh khác. Tăng huyết áp nhẹ đến nặng. Chụp cộng hưởng từ (MRI) để chẩn đoán xác định PRES. Xem xét ngừng điều trị với daunorubicin ở bệnh nhân bị PRES.

Ung thư thứ phát

Đã có báo cáo các ung thư thứ phát khi dùng daunorubicin trong phối hợp với các điều trị chống ung thư khác có liên quan đến ung thư thứ phát. Ung thư thứ phát (bao gồm bệnh bạch cầu) có thể xuất hiện trong quá trình trị liệu có chứa daunorubicin hoặc sau khi kết thúc điều trị vài tháng hoặc vài năm.

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

Khả năng sinh sản và biện pháp tránh thai

Daunorubicin có thể gây tổn thương nhiễm sắc thể ở tinh trùng của người. Nên tư vấn cho nam giới bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị vì có khả năng bị vô sinh không hồi phục.

Bệnh nhân nam đang điều trị với daunorubicin nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong và sau 6 tháng điều trị.

Nữ giới có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị với daunorubicin. Đối với bệnh nhân nữ muốn mang thai sau khi kết thúc điều trị daunorubicin, khuyến cáo kiểm tra về di truyền.

Thời kỳ mang thai

Daunorubicin qua được nhau thai, các thí nghiệm trên động vật cho thấy thuốc có khả năng gây đột biến, ung thư và quái thai.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Giống như các thuốc điều trị chống ung thư khác, daunorubicin có khả năng gây độc cho phôi, quái thai, đột biến và ung thư ở động vật. Không có hoặc có ít dữ liệu về sử dụng daunorubicin ở phụ nữ mang thai, mặc dù một số ít bệnh nhân nữ dùng daunorubicin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ vẫn sinh con bình thường.

Theo dữ liệu thử nghiệm, phải xem xét thuốc như một nguyên nhân tiềm ẩn gây dị tật ở thai nhi khi dùng cho phụ nữ có thai. Không dùng daunorubicin trong quá trình mang thai

trừ khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân nữ cần phải điều trị với daunorubicin và được tư vấn rủi ro tiềm ẩn đối với thai nhi. Nữ giới có khả năng sinh sản phải trị liệu với daunorubicin nên được tư vấn về các nguy hại lên thai nhi và biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị. Nếu sử dụng thuốc trong quá trình mang thai hoặc có thai trong quá trình dùng thuốc, phải thông báo cho bệnh nhân biết về các nguy cơ tiềm ẩn với thai nhi. Cũng nên được tư vấn về di truyền học. Trong bất kỳ trường hợp nào, khuyến cáo kiểm tra tìm và công thức máu cho thai nhi và trẻ sơ sinh có những người mẹ dùng daunorubicin trong quá trình mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ liệu daunorubicin/chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không, các anthracycline khác qua được sữa mẹ. Chống chỉ định daunorubicin trong giai đoạn cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, lú lẫn, co giật và rối loạn tầm nhìn được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị với liệu pháp phối hợp daunorubicin. Do đó, nên cảnh báo ảnh hưởng của các tác dụng phụ tiềm ẩn lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc, khuyến bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu có các tác dụng phụ này xuất hiện trong quá trình điều trị.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác

Daunorubicin trong hầu hết các trường hợp được sử dụng như một phần của liệu pháp phối hợp với thuốc kim tế bào khác, độc tính toàn phần có thể tăng lên, đặc biệt liên quan đến suy tủy xương và độc tính trên đường tiêu hóa.

Sử dụng đồng thời daunorubicin và các hoạt chất độc tính trên tim khác hoặc xạ trị ở trung thất làm tăng khả năng độc tính trên tim của daunorubicin. Do đó, sử dụng đồng thời với các chất có hoạt tính trên tim (như chẹn kênh calci), cần theo dõi chặt chẽ chức năng tim trong quá trình điều trị. Nếu bệnh nhân đã từng/đang được điều trị với thuốc ảnh hưởng chức năng của tủy xương (như thuốc kim tế bào, sulfonamide, chloramphenicol, diphenylhydantoin, dẫn xuất amidopyrine, kháng virus), cần lưu ý đến rối loạn tạo máu. Điều chỉnh liều daunorubicin nếu cần thiết. Ảnh hưởng độc tính của daunorubicin có thể tăng lên nếu phối hợp với thuốc kim tế bào khác (như cytarabin, cyclophosphamide).

Daunorubicin được chuyển hóa chủ yếu ở gan, mỗi thuốc dùng đồng thời ảnh hưởng đến chức năng gan cũng có thể tác động đến quá trình chuyển hóa hoặc dược động học của daunorubicin và do đó ảnh hưởng đến hiệu quả và/hoặc độc tính. Sự kết hợp của daunorubicin với các thuốc có khả năng gây độc cho gan (ví dụ methotrexate) có thể làm suy giảm quá trình chuyển hóa ở gan và/hoặc bài tiết qua mật của daunorubicin, dẫn đến tăng độc tính của chất này. Điều này có thể làm tăng các tác dụng phụ.

Dùng đồng thời với các thuốc kim tế bào khác, nguy cơ tăng tỷ lệ các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa. Các thuốc làm chậm sự đào thải của acid uric (như sulfonamide, một số thuốc lợi tiểu) có thể gây tăng acid uric máu tiềm ẩn khi dùng đồng thời với daunorubicin.

Thường lưu ý đến việc sử dụng và hấp thu các thuốc dùng đồng thời bằng đường uống có thể bị ảnh hưởng đáng kể do viêm niêm mạc miệng và đường tiêu hóa thường xảy ra khi kết hợp với hóa trị liệu chuyên sâu có chứa daunorubicin.

Sử dụng đồng thời với các chất ức chế kết tập tiểu cầu (ví dụ acid acetylsalicylic), xu hướng chảy máu tăng thêm phải được dự đoán trước ở những bệnh nhân giảm tiểu cầu.

Không nên tiêm vaccin chứa mầm bệnh còn sống trong khi điều trị bằng daunorubicin.

Tương kỵ

Dung dịch sau khi hoàn nguyên tương kỵ với heparin sodium và dexamethasone sodium phosphate.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Máu và hệ bạch huyết

Suy tủy xương, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt (bạch cầu trung tính), giảm tiểu cầu.

Chưa xác định tần suất: Sốt giảm bạch cầu trung tính, bao gồm trường hợp tử vong được báo cáo.

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Nhiễm trùng nghiêm trọng (bao gồm nhiễm trùng máu, sốc nhiễm khuẩn và viêm phổi).

Hệ miễn dịch

Sốc phản vệ và phản ứng phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Mất nước, hội chứng ly giải khối u, tăng acid uric máu.

Thần kinh

Chưa xác định tần suất: Hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES, cũng được biết như hội chứng bệnh não chất trắng sau có hồi phục, RPLS), bao gồm trường hợp tử vong được báo cáo.

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)

Ung thư thứ phát bao gồm bệnh bạch cầu được báo cáo liên quan đến daunorubicin khi dùng trong phối hợp điều trị chống ung thư khác liên quan đến ung thư thứ phát.

Tim

Bệnh lý cơ tim (biểu hiện lâm sàng như khó thở, tím tái, phù (ngoại biên, tim), gan to, cổ trướng, tràn dịch màng phổi và suy tim sung huyết quá mức), xơ hóa nội tâm mạc, thiếu máu cơ tim (đau thắt ngực) và nhồi máu cơ tim, viêm màng ngoài tim/viêm cơ tim, rối loạn nhịp nhanh trên thất (như nhịp nhanh xoang, co tâm thất sớm, block tim).

Mạch máu

Sốc, xuất huyết, đờ cứng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thiếu oxy ở mô.

Tiêu hóa

Viêm niêm mạc/viêm miệng (đau hoặc cảm giác nóng rát, ban đỏ, loét, chảy máu, nhiễm trùng), viêm thực quản, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm đại tràng bao gồm viêm ruột giảm bạch cầu trung tính (viêm manh tràng), viêm ruột.

Da và mô dưới da

Rụng lông, tóc (có hồi phục), viêm da tiếp xúc, ban đỏ, phản ứng quá mẫn ở vùng da bị kích ứng ('tái phát phản ứng do chiếu xạ'), ngứa, phát ban da, tăng sắc tố da và móng, mày đay.

Thận và tiết niệu

Hội chứng thận hư, bệnh thận tăng acid uric, nước tiểu có màu đỏ sau khi sử dụng thuốc 1 đến 2 ngày.

Hệ sinh sản và tuyến vú

Mất kinh, không còn tinh trùng.

Rối loạn bẩm sinh, tính chất gia đình và di truyền

Bất sản.

Toàn thân và tại chỗ

Tử vong, tăng thân nhiệt bùng phát, thoát mạch quanh tĩnh mạch (cảm giác nóng rát/đau cục bộ, viêm mô tế bào nghiêm trọng, loét đau và hoại tử mô), viêm tĩnh mạch, xơ cứng tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm tĩnh mạch cục bộ, đau, sốt, ớn lạnh.

Xét nghiệm

Bất thường điện tâm đồ (như thay đổi sóng ST-T không đặc hiệu, phức bộ QRS điện áp thấp, sóng T), nồng độ bilirubin huyết thanh, aspartate aminotransferase (AST) và alkaline phosphatase tăng thoáng qua.

Suy tủy xương

Chức năng tủy xương của mỗi bệnh nhân sẽ bị giảm do điều trị daunorubicin với tỷ lệ khác nhau trong từng trường hợp, phát triển thành bất sản. Có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng và nhiễm trùng cơ hội.

Giảm bạch cầu thường nặng hơn so với giảm tiểu cầu. Giảm bạch cầu thấp nhất thường xảy ra giữa 10 – 14 ngày và hồi phục từ từ diễn ra 1 – 2 tuần tiếp theo. Suy tủy xương phải được dự đoán trước trong mọi trường hợp bằng cách loại bỏ hết nhiễm trùng trước khi điều trị, cách ly bệnh nhân khỏi nhiễm trùng trong quá trình điều trị và các liệu pháp hỗ trợ. Bao gồm tiếp tục dùng thuốc chống nhiễm trùng, truyền huyết tương giàu tiểu cầu hoặc truyền máu toàn phần và trong một số trường hợp truyền các chất cô đặc bạch cầu.

Số lượng lớn tế bào ung thư bạch cầu bị tiêu diệt nhanh chóng có thể gây tăng acid uric và urê máu, do đó để phòng ngừa cần kiểm tra nồng độ này ba hoặc bốn lần một tuần trong tuần điều trị đầu tiên. Nên truyền dịch và sử dụng allopurinol trong những trường hợp nặng để ngăn ngừa tình trạng tăng acid uric máu.

Không nên điều trị với thuốc gây độc tính trên tim tiềm ẩn cho bệnh nhân có bệnh tim. Nếu nhiễm độc tim xảy ra, có thể được báo trước bằng nhịp tim nhanh, dai dẳng, khó thở, sưng bàn chân và chi dưới hoặc do những thay đổi nhỏ trên điện tâm đồ và vì lý do này nên kiểm tra điện tâm đồ định kỳ trong quá trình điều trị. Độc tính trên tim thường xuất hiện trong vòng 1 đến 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Có thể phát triển đột ngột và không được phát hiện bởi ECG thông thường, không thể hồi phục và gây tử vong nhưng sẽ đáp ứng với điều trị nếu được phát hiện sớm.

Nguy cơ suy tim sung huyết tăng đáng kể khi tổng liều tích lũy vượt quá 600 mg/m² ở người lớn, 300 mg/m² ở trẻ từ 2 tuổi trở lên hoặc 10 mg/kg ở trẻ dưới 2 tuổi. Độc tính trên

tim có thể xảy ra thường xuyên hơn ở trẻ em và người cao tuổi. Nên điều chỉnh liều nếu sử dụng thuốc gây độc tim trước đó hoặc đồng thời.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (DI & ADR).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều và nhiễm độc

Liều đơn daunorubicin rất cao có thể gây thoái hóa cơ tim cấp tính trong vòng 24 giờ và suy tủy xương nặng trong vòng 10 - 14 ngày.

Đã có báo cáo về tổn thương tim lên đến vài tháng sau khi dùng quá liều anthracycline.

Điều trị nhiễm độc

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho daunorubicin. Trong trường hợp cơ tim yếu, nên tham khảo ý kiến bác sĩ tim mạch và ngừng điều trị bằng daunorubicin. Khi tình trạng suy tủy xương rõ rệt, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ phù hợp, phụ thuộc vào hệ thống tạo tủy xương nào bị ảnh hưởng nhiều nhất, ví dụ chuyển bệnh nhân đến phòng vô trùng hoặc truyền các thành phần tế bào bị thiếu.

Sự thoát mạch

Truyền cận mạch dẫn đến hoại tử cục bộ và viêm tĩnh mạch huyết khối. Nếu cảm giác nóng rát xuất hiện ở vùng kim truyền, cho thấy đã dùng thuốc cận tĩnh mạch.

Xử trí thoát mạch

Nếu xảy ra hiện tượng thoát mạch, phải ngừng truyền hoặc tiêm ngay lập tức. Đầu tiên, phải giữ nguyên kim tại chỗ và lấy ra sau khi hút lại một thời gian ngắn. Nên bôi dimethyl sulfoxide 99% (DMSO 99%) lên diện tích lớn gấp đôi diện tích bị ảnh hưởng (4 giọt cho 10 cm² bề mặt da) và lặp lại ba lần mỗi ngày trong khoảng thời gian ít nhất 14 ngày. Nếu cần thiết, phẫu thuật cũng nên được xem xét. Do cơ chế trái ngược, làm mát cục bộ, như để giảm đau, nên thực hiện bôi DMSO theo trình tự (co mạch và giãn mạch). Các biện pháp khác đang bị tranh cãi và không có giá trị rõ ràng.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chống ung thư – nhóm anthracycline và các chất liên quan.

Mã ATC: L01DB02

Daunorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracycline glycoside và là một chất chống bệnh bạch cầu mạnh. Cũng có tác dụng ức chế miễn dịch.

Cơ chế chính xác của tác dụng chống ung thư chưa rõ ràng nhưng có thể liên quan đến liên kết với DNA bằng cách xen kẽ giữa các cặp base và ức chế tổng hợp DNA, RNA bằng cách làm rối loạn khuôn mẫu và tắc nghẽn không gian. Daunorubicin hoạt động mạnh nhất ở pha S của quá trình phân chia tế bào nhưng không đặc hiệu ở pha trong chu kỳ. Sự kháng chéo tế bào khối u đã được quan sát thấy giữa daunorubicin và doxorubicin.

Không có nghiên cứu nhi khoa có đối chứng nào được thực hiện.

Các tài liệu đề cập đến việc sử dụng daunorubicin trong phác đồ điều trị ALL và AML, bao gồm cả các nhóm tuổi nhi khoa. Tuy nhiên, do nghiên cứu đang diễn ra về sự cân bằng trong việc đạt hoặc duy trì hiệu quả và giảm độc tính trong sử dụng daunorubicin điều trị ALL và AML ở trẻ em đang dao động trong thực hành lâm sàng, chủ yếu phụ thuộc vào

phân tầng nguy cơ và các phân nhóm đối tượng cụ thể. Các nghiên cứu đã công bố cho thấy không có sự khác biệt về tính an toàn giữa bệnh nhi và người lớn.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Daunorubicin được hấp thu nhanh bởi các mô, đặc biệt ở thận, lá lách, gan và tim. Daunorubicin không vượt qua hàng rào máu não, sau đó giải phóng thuốc và các chất chuyển hóa của nó từ mô chậm ($t_{1/2} = 55$ giờ). Daunorubicin được chuyển hóa nhanh ở gan. Chất chuyển hóa chính daunorubicinol cũng có hoạt tính. Daunorubicin được bài tiết chậm qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa với 25% bài tiết trong 5 ngày đầu. Sự bài tiết qua mật cũng góp phần đáng kể (40%) vào việc thải trừ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Dung dịch hoàn nguyên phải được sử dụng ngay sau khi pha.

Nếu không được sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trong quá trình sử dụng trước khi dùng thuốc là trách nhiệm của người sử dụng. Tuy nhiên, dung dịch hoàn nguyên trong quá trình sử dụng đã được chứng minh là ổn định về hóa học và vật lý trong vòng 24 giờ khi bảo quản ở 2 – 8°C trong lọ ban đầu.

Dung dịch hoàn nguyên sau khi pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% phải được sử dụng ngay lập tức.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.