



HERAGEMCI 200/HERAGEMCI 1000

Bột đông khô pha tiêm Gemcitabine 200 mg/1000 mg

THUỐC ĐỘC

Đọc 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 có chứa:

Hoạt chất

Bột đông khô pha tiêm Gemcitabine 200 mg:

Gemcitabine (dưới dạng Gemcitabine hydrochloride) 200 mg.

Bột đông khô pha tiêm Gemcitabine 1000 mg:

Gemcitabine (dưới dạng Gemcitabine hydrochloride) 1000 mg.

Tá dược: Mannitol, anhydrous sodium acetate, acid hydrochloric (điều chỉnh pH), sodium hydroxide (điều chỉnh pH).

DẠNG BẢO CHẾ

Bột hoặc bánh đông khô pha tiêm màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

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

Gemcitabine được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tụy tiến triển tại chỗ hoặc di căn.

Gemcitabine, phối hợp với cisplatin, được chỉ định như là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn. Có thể cân nhắc dùng gemcitabine đơn trị liệu cho bệnh nhân cao tuổi hoặc những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng (PS – performance status) 2.

Gemcitabine được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển tại chỗ hoặc di căn, phối hợp với carboplatin, ở bệnh nhân tái phát bệnh sau thời gian ít nhất 6 tháng sau liệu pháp đầu tay là dẫn chất của platin.

Gemcitabine, phối hợp với paclitaxel, được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư vú tái phát tại chỗ hoặc di căn không thể cắt bỏ, tái phát sau khi hóa trị hỗ trợ/tân bổ trợ. Nên hóa trị trước đó bằng anthracycline trừ khi có chống chỉ định về mặt lâm sàng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Gemcitabine chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ có trình độ chuyên môn về hóa trị liệu chống ung thư.

Liều dùng khuyến cáo

Ung thư bàng quang

Sử dụng phối hợp

Liều khuyến cáo cho gemcitabine là 1.000 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Liều nên được dùng vào ngày 1, 8 và 15 của mỗi chu kỳ 28 ngày phối hợp với cisplatin. Dùng

cisplatin với liều khuyến cáo 70 mg/m² vào ngày 1 sau khi dùng gemcitabine hoặc ngày 2 của mỗi chu kỳ 28 ngày. Sau đó lặp lại chu kỳ 4 tuần này. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải.

Ung thư tuyến tụy

Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.000 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Nên lặp lại liều này 1 lần mỗi tuần trong tối đa 7 tuần, sau đó nghỉ một tuần. Các chu kỳ tiếp theo nên tiêm tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần trong 3 tuần liên tiếp của đợt điều trị 4 tuần. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Đơn trị liệu

Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.000 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Nên lặp lại liều này 1 lần mỗi tuần trong 3 tuần, sau đó nghỉ 1 tuần. Sau đó lặp lại chu kỳ điều trị 4 tuần này. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải.

Sử dụng phối hợp

Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.250 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ điều trị (21 ngày). Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải.

Cisplatin đã được sử dụng với liều từ 75 – 100 mg/m² một lần sau mỗi 3 tuần.

Ung thư vú

Sử dụng phối hợp

Gemcitabine, phối hợp với paclitaxel, khuyến cáo sử dụng paclitaxel (175 mg/m²) truyền tĩnh mạch trong khoảng 3 giờ vào ngày 1, sau đó là gemcitabine (1.250 mg/m²) truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải. Bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối ít nhất là 1.500 ($\times 10^6/L$) trước khi bắt đầu phối hợp gemcitabine và paclitaxel.

Ung thư buồng trứng

Sử dụng phối hợp

Gemcitabine, phối hợp với carboplatin, khuyến cáo sử dụng gemcitabine 1.000 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Sau khi sử dụng gemcitabine, tiếp tục dùng carboplatin vào ngày 1 để đạt trị số diện tích dưới đường cong (AUC) mục tiêu là 4,0 mg/mL.phút. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải.

Theo dõi độc tính và điều chỉnh liều do độc tính

Điều chỉnh liều do độc tính không liên quan đến huyết học

Cần kiểm tra sức khỏe định kỳ và đánh giá chức năng gan và thận để phát hiện độc tính không liên quan đến huyết học. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa trên mức độ độc tính mà bệnh nhân gặp phải. Nhìn chung, đối với độc tính không liên quan đến huyết học nghiêm trọng (cấp độ 3 hoặc 4), ngoại trừ buồn nôn/nôn, nên ngừng hoặc giảm liều gemcitabine tùy thuộc vào đánh giá của bác sĩ điều trị. Theo ý kiến của bác sĩ, nên ngừng thuốc cho đến khi độc tính đã được khắc phục.

Đối với điều chỉnh liều cisplatin, carboplatin và paclitaxel trong liệu pháp phối hợp, vui lòng tham khảo hướng dẫn sử dụng của thuốc tương ứng.

Điều chỉnh liều do độc tính huyết học

Bắt đầu chu kỳ

Đối với tất cả các chỉ định, phải kiểm tra số lượng tiểu cầu và bạch cầu hạt của bệnh nhân trước mỗi liều dùng. Bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối ít nhất là 1.500 ($\times 10^6/L$) và số lượng tiểu cầu là 100.000 ($\times 10^6/L$) trước khi bắt đầu một chu kỳ.

Trong chu kỳ

Điều chỉnh liều gemcitabine trong chu kỳ phải thực hiện theo các bảng sau:

Điều chỉnh liều gemcitabine trong một chu kỳ điều trị ung thư bàng quang, NSCLC và ung thư tuyến tụy, dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với cisplatin		
<i>Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối ($\times 10^6/L$)</i>	<i>Số lượng tiểu cầu ($\times 10^6/L$)</i>	<i>Tỷ lệ phần trăm liều chuẩn của gemcitabine (%)</i>
> 1.000 và	> 100.000	100
500 – 1.000 hoặc	50.000 – 100.000	75
< 500 hoặc	< 50.000	Bỏ liều*

*Không nên dùng thuốc trở lại trong cùng một chu kỳ điều trị cho đến khi số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối đạt ít nhất 500 ($\times 10^6/L$) và số lượng tiểu cầu đạt 50.000 ($\times 10^6/L$).

Điều chỉnh liều gemcitabine trong một chu kỳ điều trị ung thư vú, dùng phối hợp với paclitaxel		
<i>Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối ($\times 10^6/L$)</i>	<i>Số lượng tiểu cầu ($\times 10^6/L$)</i>	<i>Tỷ lệ phần trăm liều chuẩn của gemcitabine (%)</i>
> 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 liều*

*Không nên dùng thuốc trở lại trong cùng một chu kỳ điều trị. Điều trị sẽ bắt đầu vào ngày 1 của chu kỳ tiếp theo khi số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối đạt ít nhất 1.500 ($\times 10^6/L$) và số lượng tiểu cầu đạt 100.000 ($\times 10^6/L$).

Điều chỉnh liều gemcitabine trong một chu kỳ điều trị ung thư buồng trứng, phối hợp với carboplatin		
<i>Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối ($\times 10^6/L$)</i>	<i>Số lượng tiểu cầu ($\times 10^6/L$)</i>	<i>Tỷ lệ phần trăm liều chuẩn của gemcitabine (%)</i>
> 1.500 và	≥ 100.000	100
1.000 – 1.500 hoặc	75.000 – 100.000	50
< 1.000 hoặc	< 75.000	Bỏ qua liều*

*Không nên dùng thuốc trở lại trong cùng một chu kỳ điều trị. Điều trị sẽ bắt đầu vào ngày 1 của chu kỳ tiếp theo khi số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối đạt ít nhất 1.500 ($\times 10^6/L$) và số lượng tiểu cầu đạt 100.000 ($\times 10^6/L$).

Điều chỉnh liều do độc tính về huyết học trong các chu kỳ tiếp theo, cho tất cả các chỉ định

Nên giảm liều gemcitabine xuống còn 75% liều khởi đầu trong chu kỳ ban đầu, trong trường hợp các độc tính về huyết học sau đây:

- Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối $< 500 \times 10^6/L$ kéo dài hơn 5 ngày
- Số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối $< 100 \times 10^6/L$ kéo dài hơn 3 ngày
- Giảm bạch cầu trung tính do sốt
- Tiểu cầu $< 25.000 \times 10^6/L$
- Hoãn chu kỳ điều trị trên 1 tuần do độc tính

Cách dùng

Gemcitabine được dung nạp tốt trong quá trình truyền và có thể được dùng khi đang di chuyển. Nếu xảy ra tình trạng thoát mạch, nên dừng truyền ngay lập tức và bắt đầu lại ở một tĩnh mạch khác. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận sau khi dùng thuốc.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Nên sử dụng gemcitabine thận trọng ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận vì không có đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng để đưa ra khuyến cáo liều dùng rõ ràng cho những nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi (> 65 tuổi)

Gemcitabine được dung nạp tốt ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Không có bằng chứng nào cho thấy cần phải điều chỉnh liều ở người cao tuổi, trừ khi được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân.

Trẻ em (< 18 tuổi)

Không khuyến cáo dùng gemcitabine cho trẻ em dưới 18 tuổi do chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Cách pha

Dung dịch pha loãng duy nhất được chấp thuận để hoàn nguyên bột đông khô pha tiêm gemcitabine là dung dịch tiêm natri chlorid 9 mg/mL (0,9%) (không có chất bảo quản). Do cân nhắc về khả năng hòa tan, nồng độ tối đa của gemcitabine khi hoàn nguyên là 40 mg/mL. Hoàn nguyên ở nồng độ lớn hơn 40 mg/mL có thể dẫn đến hòa tan không hoàn toàn và nên tránh.

1. Sử dụng kỹ thuật vô trùng trong quá trình hoàn nguyên và bất kỳ pha loãng nào khác của gemcitabine để truyền tĩnh mạch.
2. Để hoàn nguyên, thêm 5 mL dung dịch tiêm natri chlorid vô trùng 9 mg/mL (0,9%), không có chất bảo quản, vào lọ 200 mg hoặc 25 mL dung dịch tiêm natri chlorid vô trùng 9 mg/mL (0,9%), không có chất bảo quản, vào lọ 1.000 mg. Tổng thể tích sau khi hoàn nguyên lần lượt là 5,26 mL (lọ 200 mg) hoặc 26,3 mL (lọ 1.000 mg). Điều này tạo ra nồng độ sau cùng của gemcitabine là 38 mg/mL. Lắc để hòa tan. Có thể pha loãng thêm bằng dung dịch tiêm natri chlorid vô trùng 9 mg/mL (0,9%), không có chất bảo quản. Dung dịch hoàn nguyên là dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.
3. Dung dịch hoàn nguyên phải được kiểm tra bằng mắt để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu trước khi dùng. Nếu quan sát thấy bất kỳ sự đổi màu hoặc tiểu phân nào, dung dịch hoàn nguyên phải được loại bỏ.

4. Bất kỳ chế phẩm hoặc chất thải nào không sử dụng phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

Xử lý

Cần tuân thủ các biện pháp phòng ngừa an toàn thông thường đối với các tác nhân gây ức chế tế bào khi chuẩn bị và thải bỏ dung dịch truyền. Việc xử lý dung dịch truyền phải được thực hiện trong hộp an toàn và phải sử dụng áo khoác và găng tay bảo vệ. Nếu không có hộp an toàn, cần trang bị thêm mặt nạ và kính bảo vệ.

Nếu chế phẩm tiếp xúc với mắt, điều này có thể gây kích ứng nghiêm trọng. Cần rửa mắt ngay lập tức và kỹ lưỡng bằng nước. Nếu bị kích ứng kéo dài, cần tham khảo ý kiến bác sĩ. Nếu dung dịch bị đổ trên da, hãy rửa kỹ bằng nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào khác có trong thành phần của thuốc.

Phụ nữ đang cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc kéo dài thời gian truyền và tăng tần suất dùng thuốc đã được chứng minh là làm tăng độc tính.

Độc tính huyết học

Gemcitabine có thể ức chế chức năng tủy xương biểu hiện bằng giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu.

Nên theo dõi bệnh nhân dùng gemcitabine trước mỗi liều về số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt. Nên cân nhắc tạm ngừng hoặc thay đổi liệu pháp khi phát hiện tình trạng suy tủy xương do thuốc. Tuy nhiên, tình trạng suy tủy chỉ tồn tại trong thời gian ngắn và thường không dẫn đến giảm liều và hiếm khi phải ngừng thuốc.

Số lượng máu ngoại vi có thể tiếp tục giảm sau khi ngừng dùng gemcitabine. Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng tủy xương, nên thận trọng khi bắt đầu điều trị. Cũng như các phương pháp điều trị gây độc tế bào khác, cần cân nhắc đến nguy cơ ức chế tủy xương tích lũy khi điều trị gemcitabine cùng với các phương pháp hóa trị khác.

Suy giảm chức năng gan và thận

Nên sử dụng gemcitabine thận trọng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận vì không có đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng để đưa ra khuyến cáo liều dùng rõ ràng cho nhóm bệnh nhân này.

Việc sử dụng Gemcitabine ở những bệnh nhân có di căn gan đồng thời hoặc có tiền sử viêm gan, nghiện rượu hoặc xơ gan có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy giảm chức năng gan tiềm ẩn.

Nên thực hiện đánh giá định kỳ chức năng gan và thận (bao gồm cả xét nghiệm virus).

Xạ trị đồng thời

Xạ trị đồng thời (dùng cùng nhau hoặc cách nhau < 7 ngày): Độc tính đã được báo cáo.

Tiêm vaccin sống

Vaccin sốt vàng da và các loại vaccin sống giảm độc lực khác không được khuyến cáo cho những bệnh nhân điều trị bằng gemcitabine.

Hội chứng bệnh não sau có hồi phục

Các báo cáo về hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES) có khả năng gây hậu quả nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng gemcitabine đơn lẻ hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác. Tăng huyết áp cấp tính và hoạt động co giật đã được báo cáo ở hầu hết bệnh nhân dùng gemcitabine bị PRES, nhưng các triệu chứng khác như đau đầu, lơ đãng, lú lẫn và mù cũng có thể xuất hiện. Chẩn đoán được xác nhận tối ưu bằng chụp cộng hưởng từ (MRI). PRES thường có thể hồi phục với các biện pháp hỗ trợ thích hợp. Nên ngừng dùng gemcitabine vĩnh viễn và áp dụng các biện pháp hỗ trợ, bao gồm kiểm soát huyết áp và liệu pháp chống co giật, nếu PRES phát triển trong quá trình điều trị.

Tim mạch

Do nguy cơ rối loạn tim và/hoặc mạch máu khi dùng gemcitabine, cần đặc biệt thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử mắc các biến cố tim mạch.

Hội chứng rò rỉ mao mạch

Đã có báo cáo hội chứng rò rỉ mao mạch ở những bệnh nhân dùng gemcitabine đơn lẻ hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác. Tình trạng này thường có thể điều trị được nếu phát hiện sớm và xử trí thích hợp, nhưng đã có báo cáo về các trường hợp tử vong. Tình trạng này liên quan đến tình trạng tăng tính thấm mao mạch toàn thân trong đó chất lỏng và protein từ không gian nội mạch rò rỉ vào mô kẽ. Các đặc điểm lâm sàng bao gồm phù toàn thân, tăng cân, giảm albumin máu, hạ huyết áp nghiêm trọng, suy thận cấp và phù phổi.

Nên ngừng dùng gemcitabine và thực hiện các biện pháp hỗ trợ nếu hội chứng rò rỉ mao mạch phát triển trong quá trình điều trị. Hội chứng rò rỉ mao mạch có thể xảy ra ở các chu kỳ sau và trong tài liệu có liên quan đến hội chứng suy hô hấp ở người lớn.

Phổi

Các tác dụng lên phổi, đôi khi nghiêm trọng (như phù phổi, viêm phổi kẽ hoặc hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS)) đã được báo cáo liên quan đến liệu pháp gemcitabine. Vẫn chưa biết nguyên nhân gây ra các tác dụng này. Nếu các tác dụng như vậy xuất hiện, cần cân nhắc ngừng liệu pháp gemcitabine. Sử dụng sớm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể giúp cải thiện tình trạng bệnh.

Thận

Hội chứng tan máu tăng urê máu

Các phát hiện lâm sàng phù hợp với hội chứng tan máu tăng urê máu (HUS) hiếm khi được báo cáo (dữ liệu sau khi đưa ra thị trường) ở những bệnh nhân dùng gemcitabine. HUS là một rối loạn có khả năng đe dọa tính mạng. Nên ngừng sử dụng gemcitabine khi có những dấu hiệu đầu tiên của bất kỳ bằng chứng nào về tình trạng thiếu máu tan máu do vi mạch, như hemoglobin giảm nhanh kèm theo giảm tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh, creatinin huyết thanh, nitơ urê máu hoặc LDH. Suy thận có thể không hồi phục khi ngừng điều trị và có thể cần phải chạy thận nhân tạo.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản, gemcitabine gây ra tình trạng giảm sinh tinh trùng ở chuột đực. Do đó, những người đàn ông điều trị bằng gemcitabine được khuyên không nên sinh con trong khi điều trị và trong vòng 6 tháng sau khi điều trị và nên tìm

kiểm thêm lời khuyên về việc trừ đông tinh trùng trước khi điều trị vì khả năng vô sinh do điều trị bằng gemcitabine.

Natri

Bột đông khô pha tiêm Gemcitabine 200 mg chứa 3,5 mg (< 1 mmol) natri mỗi lọ, nghĩa là về cơ bản không có natri.

Bột đông khô pha tiêm Gemcitabine 1000 mg chứa 17,5 mg (< 1 mmol) natri mỗi lọ, nghĩa là về cơ bản không có natri.

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

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về sử dụng gemcitabine ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Dựa trên kết quả từ các nghiên cứu trên động vật và cơ chế hoạt động của gemcitabine, không nên sử dụng chất này trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Phụ nữ nên được khuyên không nên mang thai trong thời gian điều trị bằng gemcitabine và cảnh báo bác sĩ điều trị ngay lập tức, nếu sau cùng điều này vẫn xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Người ta không biết liệu gemcitabine có được bài tiết vào sữa mẹ hay không và không thể loại trừ tác dụng phụ đối với trẻ bú mẹ. Phải ngừng cho con bú trong quá trình điều trị bằng gemcitabine.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản, gemcitabine gây ra tình trạng giảm sinh tinh trùng ở chuột đực. Do đó, những người đàn ông điều trị bằng gemcitabine được khuyên không nên sinh con trong khi điều trị và trong vòng 6 tháng sau khi điều trị, và nên tìm kiếm thêm lời khuyên về việc trừ đông tinh trùng trước khi điều trị vì khả năng vô sinh do điều trị bằng gemcitabine.

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

Chưa có nghiên cứu nào về tác động lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, đã có báo cáo gemcitabine gây buồn ngủ nhẹ đến vừa, đặc biệt là khi phối hợp uống rượu. Nên cảnh báo bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác định được rằng họ không bị buồn ngủ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Chưa có nghiên cứu tương tác cụ thể nào được thực hiện.

Xạ trị

Đồng thời (dùng cùng nhau hoặc cách nhau < 7 ngày) – Độc tính liên quan đến liệu pháp đa phương thức này phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm liều lượng gemcitabine, tần suất dùng gemcitabine, liều lượng xạ trị, kỹ thuật lập kế hoạch xạ trị, mô đích và thể tích đích. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng đã chỉ ra rằng gemcitabine có hoạt tính nhạy cảm với tia xạ. Trong một thử nghiệm duy nhất, trong đó gemcitabine với liều lượng 1.000 mg/m^2 được dùng đồng thời trong tối đa 6 tuần liên tiếp với xạ trị vùng ngực điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, độc tính đáng kể dưới dạng viêm niêm mạc nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, đặc biệt là viêm thực quản và viêm phổi đã được quan sát thấy, đặc biệt ở những bệnh nhân được xạ trị thể

tích lớn [thể tích điều trị trung bình là 4.795 cm³]. Các nghiên cứu được thực hiện sau đó đã gợi ý rằng có thể sử dụng gemcitabine ở liều thấp hơn với xạ trị đồng thời với độc tính có thể dự đoán được, chẳng hạn như nghiên cứu giai đoạn II ở ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, trong đó liều xạ trị ngực là 66 Gy được áp dụng đồng thời với sử dụng gemcitabine (600 mg/m², bốn lần) và cisplatin (80 mg/m², hai lần) trong 6 tuần. Phác đồ tối ưu để sử dụng gemcitabine an toàn với liều điều trị của xạ trị vẫn chưa được xác định ở tất cả các loại khối u.

Không đồng thời (dùng cách nhau > 7 ngày) – Phân tích dữ liệu không chỉ ra bất kỳ độc tính tăng cường nào khi dùng gemcitabine trước hoặc sau xạ trị hơn 7 ngày, ngoại trừ phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị (hội chứng radiation recall). Dữ liệu cho thấy gemcitabine có thể được bắt đầu sau khi các tác dụng cấp tính của xạ trị đã được giải quyết hoặc ít nhất một tuần sau khi xạ trị.

Tổn thương do bức xạ đã được báo cáo ở các mô đích (ví dụ viêm thực quản, viêm đại tràng và viêm phổi) liên quan đến sử dụng đồng thời và không đồng thời gemcitabine.

Tương tác khác

Vaccin sốt vàng da và các loại vaccin sống giảm độc lực khác không được khuyến cáo vì có nguy cơ gây bệnh toàn thân, có thể gây tử vong, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Tương kỵ

Thuốc này không được trộn lẫn với các thuốc khác ngoại trừ những trường hợp được đề cập trong phần *Cách pha* ở mục *Liều dùng và cách dùng*.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng có hại của thuốc thường được báo cáo nhất liên quan đến điều trị bằng gemcitabine bao gồm: buồn nôn kèm hoặc không kèm nôn, tăng transaminase gan (AST/ALT) và phosphatase kiềm, được báo cáo ở khoảng 60% bệnh nhân; protein niệu và máu niệu được báo cáo ở khoảng 50% bệnh nhân; khó thở được báo cáo ở 10-40% bệnh nhân (tỷ lệ mắc cao nhất ở bệnh nhân ung thư phổi); phát ban da dị ứng xảy ra ở khoảng 25% bệnh nhân và liên quan đến ngứa ở 10% bệnh nhân.

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

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Các tần suất được định nghĩa là: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

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

Máu và hệ bạch huyết

Rất thường gặp: Giảm bạch cầu (Giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 = 19,3%; cấp độ 4 = 6%), ức chế tủy xương thường ở mức độ nhẹ đến vừa và chủ yếu ảnh hưởng đến số lượng bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Thường gặp: Giảm bạch cầu do sốt.

Rất hiếm gặp: Tăng tiểu cầu, bệnh lý vi mạch huyết khối.

Hệ miễn dịch

Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

Dinh dưỡng và chuyển hóa

Thường gặp: Chán ăn.

Hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu, mất ngủ, buồn ngủ.

Ít gặp: Tai biến mạch máu não.

Rất hiếm gặp: Hội chứng bệnh não sau có hồi phục.

Tim mạch

Hiếm gặp: Dấu hiệu lâm sàng của viêm mạch ngoại biên và hoại tử, hạ huyết áp.

Rất hiếm gặp: Hội chứng rò rỉ mao mạch.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất

Rất thường gặp: Khó thở – thường nhẹ và nhanh chóng qua đi mà không cần điều trị.

Thường gặp: Ho, viêm mũi.

Ít gặp: Viêm phổi kẽ, co thắt phế quản – thường nhẹ và thoáng qua nhưng có thể cần điều trị bằng đường tiêm.

Hiếm gặp: Phù phổi, hội chứng suy hô hấp ở người lớn.

Tiêu hóa

Rất thường gặp: Nôn, buồn nôn.

Thường gặp: Tiêu chảy, viêm miệng và loét miệng, táo bón.

Rất hiếm gặp: Viêm đại tràng thiếu máu cục bộ.

Gan mật

Rất thường gặp: Tăng transaminase gan (AST và ALT) và phosphatase kiềm.

Thường gặp: Tăng bilirubin.

Ít gặp: Độc tính nghiêm trọng đối với gan, bao gồm suy gan và tử vong.

Hiếm gặp: Tăng gamma-glutamyl transferase (GGT).

Da và mô dưới da

Rất thường gặp: Phát ban da dị ứng thường đi kèm với ngứa, rụng tóc.

Thường gặp: Ngứa, đỏ mề hôi.

Hiếm gặp: Phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm bong tróc và phát ban da phòng rộp, loét, hình thành mụn nước và vết loét, đóng vảy.

Rất hiếm gặp: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Chưa rõ tần suất: Giả viêm mô tế bào.

Cơ xương khớp và mô liên kết

Thường gặp: Đau lưng, đau cơ.

Thận và tiết niệu

Rất thường gặp: Tiểu máu, protein niệu nhẹ.

Ít gặp: Suy thận, hội chứng tan máu tăng urê máu.

Toàn thân và tại chỗ

Rất thường gặp: Các triệu chứng giống cúm - các triệu chứng phổ biến nhất là sốt, đau đầu, ớn lạnh, đau cơ, suy nhược và chán ăn. Ho, viêm mũi, khó chịu, đỏ mồm và khó ngủ cũng đã được báo cáo. Phù nề/phù ngoại biên - bao gồm phù mắt. Phù nề thường có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Thường gặp: Sốt, suy nhược, ớn lạnh.

Hiếm gặp: Phản ứng tại chỗ tiêm - chủ yếu là nhẹ.

Chấn thương, ngộ độc và biến chứng trong quá trình phẫu thuật

Hiếm gặp: Độc tính bức xạ, phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị (hội chứng radiation recall).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: Nhiễm trùng.

Chưa rõ tần suất: Nhiễm trùng huyết.

Sử dụng phối hợp trong ung thư vú

Tần suất độc tính về huyết học cấp độ 3 và 4, đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính, tăng lên khi sử dụng gemcitabine phối hợp với paclitaxel. Tuy nhiên, sự gia tăng các phản ứng có hại này không liên quan đến tăng tỷ lệ nhiễm trùng hoặc các biến cố xuất huyết. Mệt mỏi và giảm bạch cầu trung tính do sốt xảy ra thường xuyên hơn khi sử dụng gemcitabine phối hợp với paclitaxel. Mệt mỏi, không liên quan đến thiếu máu, thường sẽ hết sau chu kỳ đầu tiên.

Tác dụng không mong muốn cấp độ 3 và 4 Paclitaxel so với gemcitabine phối hợp paclitaxel				
	Số lượng (%) bệnh nhân			
	<i>Nhóm dùng paclitaxel (N = 259)</i>		<i>Nhóm dùng gemcitabine phối hợp paclitaxel (N = 262)</i>	
	Cấp độ 3	Cấp độ 4	Cấp độ 3	Cấp độ 4
<i>Cận lâm sàng</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>Lâm sàng</i>				
Giảm bạch cầu trung tính có sốt	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 trung tính cấp độ 4 kéo dài hơn 7 ngày xảy ra ở 12,6% bệnh nhân trong nhóm phối hợp và 5,0% bệnh nhân trong nhóm paclitaxel.

Sử dụng phối hợp trong ung thư bàng quang

Tác dụng không mong muốn cấp độ 3 và 4 MVAC so với gemcitabine phối hợp cisplatin				
	Số lượng (%) bệnh nhân			
	Nhóm dùng MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin và cisplatin) (N = 196)		Nhóm dùng gemcitabine phối hợp cisplatin (N = 200)	
	Cấp độ 3	Cấp độ 4	Cấp độ 3	Cấp độ 4
Cận lâm sàng				
Thiếu máu	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Giảm tiểu cầu	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Lâm sàng				
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 miệng	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Sử dụng phối hợp trong ung thư buồng trứng

Tác dụng không mong muốn cấp độ 3 và 4 Carboplatin so với gemcitabine phối hợp carboplatin				
	Số lượng (%) bệnh nhân			
	Nhóm dùng carboplatin (N = 174)		Nhóm dùng gemcitabine phối hợp carboplatin (N = 175)	
	Cấp độ 3	Cấp độ 4	Cấp độ 3	Cấp độ 4
Cận lâm sàng				
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)
Lâm sàng				
Xuất huyết	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Giảm bạch cầu trung tính có sốt	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 (0,0)	1 (0,6)

Bệnh lý thần kinh cảm giác cũng thường gặp hơn ở nhóm phối hợp so với nhóm dùng carboplatin đơn lẻ.

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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc nào được biết đến khi dùng quá liều gemcitabine. Liều cao tới 5.700 mg/m² đã được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch trong 30 phút mỗi 2 tuần với độc tính có thể chấp nhận được về mặt lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ dùng quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi bằng công thức máu thích hợp và được điều trị hỗ trợ nếu cần.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Các chất tương tự pyrimidine.

Mã ATC: L01BC05

Tác dụng gây độc tế bào trong nuôi cấy tế bào

Gemcitabine cho thấy tác dụng gây độc tế bào đáng kể đối với nhiều loại tế bào khối u ở người và chuột được nuôi cấy. Tác dụng của nó đặc hiệu theo pha, do đó gemcitabine chủ yếu tiêu diệt các tế bào đang trải qua quá trình tổng hợp DNA (pha S) và trong một số trường hợp, ngăn chặn sự tiến triển của các tế bào tại ranh giới pha G1/S. *In vitro*, tác dụng gây độc tế bào của gemcitabine phụ thuộc vào cả nồng độ và thời gian.

Tác dụng chống khối u trong các mô hình tiền lâm sàng

Trong các mô hình khối u ở động vật, tác dụng chống khối u của gemcitabine phụ thuộc vào lịch dùng thuốc. Khi gemcitabine được dùng hằng ngày, tỷ lệ tử vong ở động vật cao, nhưng quan sát thấy tác dụng chống khối u rất ít. Tuy nhiên, nếu gemcitabine được dùng mỗi ba hoặc bốn ngày, có thể dùng ở liều không gây tử vong với tác dụng chống khối u đáng kể trên nhiều loại khối u ở chuột.

Cơ chế hoạt động

Chuyển hóa tế bào và cơ chế hoạt động: Gemcitabine (dFdC), là chất chống chuyển hóa pyrimidine, được chuyển hóa nội bào bởi nucleosid kinase thành các nucleosid diphosphat (dFdCDP) và triphosphat (dFdCTP) có hoạt tính. Tác dụng gây độc tế bào của gemcitabine là do ức chế quá trình tổng hợp DNA thông qua hai cơ chế tác dụng của dFdCDP và dFdCTP. Đầu tiên, dFdCDP ức chế ribonucleotid reductase, có chức năng duy nhất là xúc tác các phản ứng tạo ra deoxynucleosid triphosphat (dCTP) để tổng hợp DNA.

dFdCDP ức chế enzym này làm giảm nồng độ deoxynucleosid nói chung và đặc biệt là dCTP. Sau đó, dFdCTP cạnh tranh với dCTP trong quá trình kết hợp với DNA (tự tăng cường).

Tương tự như vậy, một lượng nhỏ gemcitabine cũng có thể kết hợp với RNA. Do đó, nồng độ dCTP nội bào giảm làm tăng cường sự gắn kết của dFdCTP vào DNA. DNA polymerase epsilon không có khả năng loại bỏ gemcitabine và sửa chữa các chuỗi DNA đang hoàn thiện. Sau khi gemcitabine phối hợp vào DNA, một nucleotid bổ sung được thêm vào các chuỗi DNA đang hoàn thiện. Sau quá trình này, về cơ bản sẽ có sự ức chế hoàn toàn trong quá trình tổng hợp DNA tiếp theo. Sau khi gắn kết với DNA, gemcitabine có thể gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của gemcitabine đã được đánh giá ở 353 bệnh nhân trong bảy nghiên cứu. 121 phụ nữ và 232 nam giới có độ tuổi từ 29 đến 79. Trong số những bệnh nhân này, khoảng 45% bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và 35% được chẩn đoán mắc ung thư tuyến tụy. Các thông số dược động học sau đây đã thu được đối với liều lượng từ 500 đến 2.592 mg/m² được truyền từ 0,4 đến 1,2 giờ.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương (thu được trong vòng 5 phút sau khi kết thúc truyền) là 3,2 đến 45,5 µg/mL. Nồng độ trong huyết tương của hoạt chất sau liều 1.000 mg/m²/30 phút lớn hơn 5 µg/mL trong khoảng 30 phút sau khi kết thúc truyền và lớn hơn 0,4 µg/mL trong một giờ tiếp theo.

Phân bố

Thể tích phân bố của khoang trung tâm là 12,4 L/m² đối với nữ giới và 17,5 L/m² đối với nam giới (biến thiên giữa các cá thể là 91,9%). Thể tích phân bố của khoang ngoại vi là 47,4 L/m². Thể tích của khoang ngoại vi không nhạy cảm với giới tính.

Liên kết với protein huyết tương được coi là không đáng kể.

Thời gian bán thải: dao động từ 42 đến 94 phút tùy thuộc vào độ tuổi và giới tính. Đối với lịch trình dùng thuốc được khuyến cáo, quá trình đào thải gemcitabine gần như hoàn toàn trong vòng 5 đến 11 giờ sau khi bắt đầu truyền. Gemcitabine không tích tụ khi dùng một lần mỗi tuần.

Chuyển hóa

Gemcitabine được chuyển hóa nhanh chóng bởi cytidine deaminase trong gan, thận, máu và các mô khác. Quá trình chuyển hóa nội bào của gemcitabine tạo ra gemcitabine mono, di và triphosphat (dFdCMP, dFdCDP và dFdCTP), trong đó dFdCDP và dFdCTP được coi là có hoạt tính. Các chất chuyển hóa nội bào này chưa được phát hiện trong huyết tương hoặc nước tiểu. Chất chuyển hóa chính, 2'-deoxy2',- 2'-difluorouridine (dFdU), không có hoạt tính và được tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn thân dao động từ 29,2 L/giờ/m² đến 92,2 L/giờ/m² tùy thuộc vào giới tính và độ tuổi (biến thiên giữa các cá thể là 52,2%). Độ thanh thải ở nữ giới thấp hơn khoảng 25% so với giá trị ở nam giới. Mặc dù nhanh, độ thanh thải ở cả nam và nữ dường như giảm dần theo độ tuổi. Đối với liều gemcitabine được khuyến cáo là 1.000 mg/m² được truyền trong 30 phút, độ thanh thải thấp hơn ở nữ giới và nam giới không cần phải giảm liều gemcitabine.

Bài tiết qua nước tiểu: Ít hơn 10% được bài tiết dưới dạng thuốc không đổi.

Độ thanh thải qua thận là 2 đến 7 L/giờ/m².

Trong tuần sau khi dùng thuốc, 92 đến 98% liều gemcitabine đã dùng được thu hồi, 99% trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng dFdU và 1% liều được bài tiết qua phân.

Động học dFdCTP

Chất chuyển hóa này có thể được tìm thấy trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi và thông tin bên dưới đề cập đến các tế bào này. Nồng độ nội bào tăng theo liều gemcitabine 35 – 350 mg/m²/30 phút, tạo ra nồng độ ổn định là 0,4 – 5 µg/mL. Ở nồng độ gemcitabine trong huyết tương trên 5 µg/mL, nồng độ dFdCTP không tăng, cho thấy quá trình hình thành có thể bão hòa trong các tế bào này.

Thời gian bán thải của quá trình đào thải cuối cùng: 0,7 – 12 giờ.

Động học dFdU

Nồng độ đỉnh trong huyết tương (3 – 15 phút sau khi kết thúc truyền dịch 30 phút, 1.000 mg/m²): 2852 µg/mL. Nồng độ đáy sau khi dùng liều một lần một tuần: 0,07 – 1,12 µg/mL, không có sự tích tụ rõ ràng. Đường cong nồng độ huyết tương ba pha so với thời gian, thời gian bán thải trung bình của pha cuối – 65 giờ (phạm vi 33 – 84 giờ).

Hình thành dFdU từ hợp chất gốc: 91% – 98%.

Thể tích phân bố trung bình của khoang trung tâm: 18 L/m² (phạm vi 11 – 22 L/m²).

Thể tích phân bố trạng thái ổn định trung bình (Vss): 150 L/m² (phạm vi 96 – 228 L/m²).

Phân bố mô: Rộng rãi.

Độ thanh thải trung bình: 2,5 L/giờ/m² (phạm vi 1 – 4 L/giờ/m²).

Bài tiết qua nước tiểu: Tất cả.

Liệu pháp phối hợp gemcitabine và paclitaxel

Liệu pháp phối hợp không làm thay đổi dược động học của gemcitabine hoặc paclitaxel.

Liệu pháp phối hợp gemcitabine và carboplatin

Khi dùng phối hợp với carboplatin, dược động học của gemcitabine không thay đổi.

Suy thận

Suy thận nhẹ đến vừa (GFR từ 30 mL/phút đến 80 mL/phút) không có ảnh hưởng nhất quán, đáng kể nào đối với dược động học của gemcitabine.

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 25°C trong lọ ban đầu.

Dung dịch gemcitabine sau hoàn nguyên không nên bảo quản trong tủ lạnh vì có thể xảy ra hiện tượng kết tinh.

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.