



Rx/Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HERALIPLATIN 100

Bột đông khô pha tiêm Oxaliplatin 100 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 chứa:

Hoạt chất: Oxaliplatin..... 100 mg.

Tá dược: Lactose monohydrate.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm.

Bột hoặc bánh đông khô màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Oxaliplatin phối hợp với 5-fluorouracil (5-FU) và acid folinic (FA) được chỉ định trong:

- Điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III (giai đoạn C theo phân loại Dukes) sau khi cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát.
- Điều trị ung thư đại trực tràng di căn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Pha chế dung dịch tiêm chứa chất gây độc tế bào phải được thực hiện bởi nhân viên có chuyên môn và được đào tạo, có hiểu biết về sử dụng thuốc, trong điều kiện đảm bảo tính nguyên vẹn của thuốc, bảo vệ môi trường và đặc biệt là bảo vệ nhân viên xử lý thuốc, theo quy định của bệnh viện. Cần có khu vực dành riêng cho pha chế để đảm bảo các mục tiêu này.

Nghiêm cấm hút thuốc hay ăn uống trong khu vực này.

Liều dùng

CHỈ SỬ DỤNG CHO NGƯỜI LỚN.

Liều khuyến cáo của oxaliplatin trong điều trị hỗ trợ là 85 mg/m² đường tĩnh mạch, lặp lại mỗi 2 tuần trong 12 chu kỳ (6 tháng).

Liều khuyến cáo của oxaliplatin trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn là 85 mg/m² đường tĩnh mạch, lặp lại mỗi 2 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Liều dùng sẽ được điều chỉnh theo khả năng dung nạp.

Phải luôn dùng oxaliplatin trước khi dùng fluoropyrimidine như 5-fluorouracil (5-FU).

Truyền tĩnh mạch oxaliplatin trong 2 – 6 giờ, oxaliplatin được pha loãng trong 250 – 500 ml dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) để đạt được nồng độ 0,2 mg/ml – 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml là nồng độ cao nhất trong thực hành lâm sàng đối với liều oxaliplatin 85 mg/m².

Oxaliplatin thường được sử dụng kết hợp với truyền liên tục 5-fluorouracil (5-FU). Đối với phương pháp điều trị lặp lại mỗi 2 tuần, sử dụng phác đồ điều trị kết hợp tiêm tĩnh mạch nhanh và truyền liên tục 5-fluorouracil.

Các đối tượng có nguy cơ

Suy thận

Không được dùng oxaliplatin ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ đến vừa, liều khuyến cáo của oxaliplatin là 85 mg/m².

Suy gan

Trong một nghiên cứu giai đoạn I bao gồm những bệnh nhân bị suy gan ở nhiều mức độ khác nhau, tần suất và mức độ nghiêm trọng của rối loạn gan – mật đường như có liên quan đến tiến triển của bệnh và bất thường chức năng gan ban đầu.

Trong quá trình phát triển lâm sàng, không tiến hành điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có bất thường về chức năng gan.

Người cao tuổi

Không thấy tăng độc tính nghiêm trọng khi sử dụng oxaliplatin đơn độc hoặc kết hợp với 5-fluorouracil (5-FU) ở những người lớn hơn 65 tuổi. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em

Không có chỉ định nào sử dụng oxaliplatin ở trẻ em. Chưa xác định hiệu quả của oxaliplatin đơn trị liệu ở trẻ em và thanh thiếu niên có khối u rắn.

Cách dùng

Oxaliplatin được dùng bằng đường truyền tĩnh mạch.

Không yêu cầu phải bù nước khi sử dụng oxaliplatin.

Oxaliplatin được pha loãng trong 250 – 500 ml dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) để đạt nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,2 mg/ml, phải truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm hoặc tĩnh mạch ngoại biên trong 2 – 6 giờ và luôn luôn phải truyền trước 5-fluorouracil (5-FU).

Trong trường hợp thoát mạch, phải ngừng thuốc ngay lập tức.

Hướng dẫn sử dụng

Oxaliplatin phải được hoàn nguyên và pha loãng trước khi sử dụng. Chỉ nên sử dụng các dung môi được khuyến cáo để hoàn nguyên và pha loãng sản phẩm.

Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi xử lý và thải bỏ

Cũng như các chất có khả năng gây độc khác, cần thận trọng khi xử lý và pha chế dung dịch oxaliplatin.

Hướng dẫn xử lý

Khi điều dưỡng hoặc nhân viên y tế xử lý tác nhân gây độc tế bào này, yêu cầu thực hiện mọi biện pháp phòng ngừa để đảm bảo bảo vệ người đang xử lý và môi trường xung quanh.

Xử lý chất gây độc tế bào phải được thực hiện bởi chuyên gia chăm sóc sức khỏe cùng các biện pháp phòng ngừa để bảo vệ nhân viên xử lý sản phẩm và môi trường xung quanh.

Pha chế dung dịch tiêm chứa chất gây độc tế bào phải được thực hiện bởi nhân viên có chuyên môn và được đào tạo, có hiểu biết về sử dụng thuốc, trong điều kiện đảm bảo tính nguyên vẹn của thuốc, bảo vệ môi trường và đặc biệt là bảo vệ nhân viên xử lý thuốc, theo

quy định của bệnh viện. Cần có khu vực dành riêng cho pha chế để đảm bảo các mục tiêu này. Cấm hút thuốc, ăn uống trong khu vực này.

Nhân viên phải được trang bị vật dụng làm việc thích hợp, bao gồm áo khoác dài tay, khẩu trang bảo hộ, mũ, kính bảo hộ, găng tay vô trùng chỉ dùng 1 lần, tấm chắn bảo vệ cho khu vực làm việc, thùng chứa và túi đựng rác. Chất bài tiết và chất nôn phải được xử lý cẩn thận.

Phụ nữ mang thai phải được cảnh báo và tránh tiếp xúc với các chất gây độc tế bào.

Mọi vật chứa bị vỡ phải được xử lý bằng các biện pháp phòng ngừa tương tự và được coi là chất thải bị vấy nhiễm. Chất thải bị vấy nhiễm phải được đốt trong thùng chứa cứng có dán nhãn cho mục đích này.

Nếu bột oxaliplatin, dung dịch sau hoàn nguyên hoặc dung dịch truyền tiếp xúc với da, phải rửa ngay và kỹ bằng nước.

Nếu bột oxaliplatin, dung dịch sau hoàn nguyên hoặc dung dịch truyền tiếp xúc với niêm mạc, phải rửa ngay và kỹ bằng nước.

Thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc

- KHÔNG sử dụng dụng cụ tiêm có chứa nhôm.
- KHÔNG sử dụng thuốc khi chưa pha loãng.
- Chỉ sử dụng dung dịch glucose 5% để pha loãng. KHÔNG hoàn nguyên hoặc pha loãng để truyền bằng natri clorid hoặc dung dịch có chứa clorid.
- KHÔNG trộn lẫn với sản phẩm khác trong cùng một túi dịch truyền hoặc dùng đồng thời qua cùng 1 đường truyền.
- KHÔNG trộn lẫn với các thuốc hoặc dung dịch có tính kiềm, đặc biệt là 5-fluorouracil (5-FU), acid folinic (FA) có chứa tá dược trometamol và muối trometamol của các hoạt chất khác. Các thuốc hoặc dung dịch có tính kiềm sẽ ảnh hưởng bất lợi đến độ ổn định của oxaliplatin.

Hướng dẫn sử dụng với acid folinic (FA) (như calci folinate hoặc disodium folinate)

Truyền tĩnh mạch oxaliplatin 85 mg/m² trong 250 – 500 ml dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) cùng lúc với truyền tĩnh mạch acid folinic (FA) trong dung dịch glucose 5% trong 2 – 6 giờ, sử dụng bộ truyền hình chữ Y (Y-line) đặt ngay trước vị trí truyền.

Không được trộn 2 sản phẩm này trong cùng 1 túi dịch truyền. Acid folinic không được chứa tá dược trometamol và chỉ được pha loãng bằng dung dịch glucose 5% đẳng trương, không được pha loãng thuốc trong dung dịch kiềm hoặc natri clorid hoặc các dung dịch chứa clorid.

Hướng dẫn sử dụng với 5-fluorouracil

Phải luôn dùng oxaliplatin trước các fluoropyrimidine, như 5-fluorouracil (5-FU).

Sau khi truyền oxaliplatin, rửa sạch ống truyền và sau đó truyền 5-fluorouracil (5-FU).

Để biết thêm thông tin về các sản phẩm kết hợp với oxaliplatin, xem hướng dẫn sử dụng của các sản phẩm tương ứng.

- CHỈ SỬ DỤNG các dung môi đã được khuyến cáo.
- Không sử dụng bất kỳ dung dịch sau hoàn nguyên nào có dấu hiệu kết tủa và phải tiêu hủy theo yêu cầu của quy định về xử lý chất thải độc hại.

Hoàn nguyên bột đông khô

- Nên sử dụng nước cất pha tiêm để hoàn nguyên.
- Thêm 20 ml nước cất pha tiêm để đạt nồng độ oxaliplatin 5 mg/ml.

Về mặt vi sinh và hóa học, dung dịch đã hoàn nguyên phải được pha loãng ngay lập tức trong dung dịch glucose 5%.

Kiểm tra cảm quan trước khi sử dụng. Chỉ sử dụng các dung dịch trong suốt, không có tiểu phân.

Sản phẩm chỉ được sử dụng 1 lần. Phải tiêu hủy phần dung dịch không dùng đến.

Pha loãng để truyền tĩnh mạch

Rút một lượng cần thiết dung dịch đã hoàn nguyên từ lọ thuốc rồi pha loãng với 250 – 500 ml dung dịch glucose 5% để thu được dung dịch có nồng độ oxaliplatin từ 0,2 – 0,7 mg/ml. Dùng thuốc bằng cách truyền tĩnh mạch.

Về mặt vi sinh, chế phẩm truyền nên được sử dụng ngay lập tức.

Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người dùng và thường không quá 24 giờ ở nhiệt độ 2 – 8°C, trừ khi tiến hành pha loãng trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và kiểm định.

Kiểm tra cảm quan trước khi sử dụng. Chỉ sử dụng các dung dịch trong suốt, không có tiểu phân.

Sản phẩm chỉ được sử dụng 1 lần. Phải tiêu hủy phần dung dịch không dùng đến.

KHÔNG sử dụng dung dịch natri clorid hoặc dung dịch có chứa clorid để hoàn nguyên hoặc pha loãng.

Truyền thuốc

Không yêu cầu phải bù nước trước khi sử dụng oxaliplatin.

Oxaliplatin được pha loãng trong 250 – 500 ml dung dịch glucose 5% để đạt nồng độ lớn hơn 0,2 mg/ml phải được truyền qua tĩnh mạch ngoại biên hoặc tĩnh mạch trung tâm trong 2 – 6 giờ. Khi dùng oxaliplatin cùng với 5-fluorouracil (5-FU), phải truyền oxaliplatin trước khi dùng 5-fluorouracil (5-FU).

Xử lý chất thải

Mọi sản phẩm không sử dụng, cũng như tất cả các vật dụng đã sử dụng để hoàn nguyên, pha loãng và sử dụng thuốc phải được tiêu hủy theo quy trình chuẩn của bệnh viện áp dụng cho các tác nhân gây độc tế bào và theo quy định hiện hành liên quan đến xử lý chất thải độc hại.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định oxaliplatin ở những bệnh nhân:

- Có tiền sử quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Đang cho con bú.
- Bị suy tủy xương trước khi bắt đầu đợt điều trị đầu tiên (bạch cầu trung tính $< 2 \times 10^9/L$ và/hoặc tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$).
- Có bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên kèm theo suy giảm chức năng trước đợt điều trị đầu tiên.
- Bị suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chỉ được sử dụng oxaliplatin ở các khoa chuyên dùng thuốc gây độc tế bào và phải sử dụng oxaliplatin dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ chuyên môn về hóa trị liệu chống ung thư.

Suy thận

Bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa nên được theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều dựa trên độc tính.

Phản ứng quá mẫn

Cần theo dõi đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các sản phẩm khác có chứa platin. Nếu xảy ra phản ứng phản vệ, phải ngừng truyền ngay lập tức và bắt đầu điều trị triệu chứng thích hợp. Chống chỉ định sử dụng lại oxaliplatin cho những bệnh nhân này. Đã có báo cáo phản ứng chéo, đôi khi gây tử vong với tất cả các sản phẩm có chứa platin. Trong trường hợp thoát mạch, phải ngừng truyền ngay lập tức và bắt đầu điều trị triệu chứng tại chỗ thông thường.

Triệu chứng thần kinh

Cần theo dõi cẩn thận độc tính trên thần kinh của oxaliplatin, đặc biệt nếu dùng đồng thời với các sản phẩm có độc tính thần kinh rõ ràng. Nên tiến hành thăm khám thần kinh trước mỗi lần dùng thuốc và định kỳ sau đó.

Ở những bệnh nhân bị rối loạn cảm giác hậu thanh quản cấp tính, trong quá trình truyền hoặc trong vòng vài giờ sau 2 giờ truyền, lần truyền oxaliplatin tiếp theo nên kéo dài trong 6 giờ.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Nếu xuất hiện các triệu chứng thần kinh (dị cảm, loạn cảm), liều oxaliplatin khuyến cáo được điều chỉnh theo thời gian và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng này:

- Nếu các triệu chứng kéo dài hơn 7 ngày và gây khó chịu, nên giảm liều oxaliplatin cho đợt điều trị tiếp theo từ 85 xuống 65 mg/m² (trong điều trị di căn) hoặc 75 mg/m² (trong điều trị hỗ trợ).
- Nếu dị cảm mà không kèm theo suy giảm chức năng vẫn kéo dài cho đến đợt điều trị tiếp theo, nên giảm liều oxaliplatin tiếp theo từ 85 xuống 65 mg/m² (trong điều trị di căn) hoặc 75 mg/m² (trong điều trị hỗ trợ).
- Nếu dị cảm kèm theo suy giảm chức năng vẫn kéo dài cho đến chu kỳ tiếp theo, nên ngừng oxaliplatin.
- Nếu những triệu chứng này cải thiện sau khi ngừng điều trị bằng oxaliplatin, có thể cân nhắc việc tiếp tục điều trị.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng của bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên có thể vẫn tồn tại sau khi kết thúc điều trị. Dị cảm tại chỗ mức độ trung bình hoặc dị cảm có thể cản trở các hoạt động chức năng có khả năng kéo dài đến 3 năm sau khi ngừng điều trị hỗ trợ.

Hội chứng bệnh não sau chất trắng có hồi phục (RPLS)

Đã ghi nhận các trường hợp mắc hội chứng bệnh não sau chất trắng có hồi phục (hay hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES)) ở những bệnh nhân điều trị bằng oxaliplatin kết hợp với hóa trị. RPLS là một tình trạng thần kinh hiếm gặp, có hồi phục, được đặc trưng

bởi tiến triển thần kinh nhanh, có thể bao gồm co giật, tăng huyết áp, đau đầu, lú lẫn, mù, các rối loạn thị giác và thần kinh khác.

Hình ảnh não, tốt nhất là chụp cộng hưởng từ (MRI) giúp xác nhận chẩn đoán RPLS.

Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất nước và các thay đổi huyết học

Độc tính trên đường tiêu hóa như buồn nôn và nôn, đảm bảo dự phòng và/hoặc điều trị chống nôn.

Mất nước, tắc ruột cơ năng, tắc ruột cơ học, hạ kali máu, nhiễm toan chuyển hóa và suy giảm chức năng thận có thể do tiêu chảy và/hoặc nôn nghiêm trọng, đặc biệt khi kết hợp oxaliplatin với 5-fluorouracil (5-FU).

Đã ghi nhận các trường hợp thiếu máu cục bộ đường ruột, kể cả tử vong khi điều trị bằng oxaliplatin. Trong trường hợp thiếu máu cục bộ đường ruột, nên ngừng điều trị bằng oxaliplatin và bắt đầu các biện pháp thích hợp.

Nếu xảy ra độc tính trên huyết học (bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/L$ hoặc tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$), nên trì hoãn đợt điều trị tiếp theo cho đến khi các giá trị huyết học trở về mức chấp nhận được. Cần thực hiện công thức máu toàn phần và xét nghiệm phân biệt bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị bằng oxaliplatin và trước mỗi đợt điều trị. Tác dụng ức chế tủy xương có thể tăng thêm khi phối hợp với hóa trị liệu. Bệnh nhân bị suy tủy xương nặng có nguy cơ cao bị biến chứng nhiễm trùng. Nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính và sốc nhiễm trùng huyết (kể cả những trường hợp tử vong) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng oxaliplatin, kể cả những trường hợp tử vong. Nếu xảy ra bất kỳ biến cố nào, nên ngừng oxaliplatin.

Bệnh nhân phải được thông báo về nguy cơ tiêu chảy/nôn, viêm niêm mạc/viêm miệng và giảm bạch cầu trung tính sau khi dùng oxaliplatin và 5-fluorouracil và có thể liên hệ khẩn cấp với bác sĩ điều trị để có cách xử lý thích hợp.

Nếu xảy ra viêm niêm mạc/viêm miệng có hoặc không kèm theo giảm bạch cầu trung tính, nên trì hoãn đợt điều trị tiếp theo cho đến khi viêm niêm mạc/viêm miệng hồi phục về độ 1 trở xuống và/hoặc cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Khi oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil (5-FU) (cùng hoặc không cùng với acid folic (FA)), nên điều chỉnh liều thông thường liên quan đến độc tính đặc trưng của 5-fluorouracil (5-FU).

Nếu xảy ra tiêu chảy độ 4, giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 (bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/L$), sốt giảm bạch cầu trung tính (sốt không rõ nguyên nhân mà không có bằng chứng nhiễm trùng trên lâm sàng hoặc vi sinh với số lượng bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/L$, nhiệt độ mỗi lần đo $> 38,3^\circ C$ hoặc nhiệt độ $> 38^\circ C$ kéo dài hơn 1 giờ) hoặc giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 (tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$), cần giảm liều của oxaliplatin từ 85 xuống 65 mg/m^2 (trong điều trị di căn) hoặc xuống 75 mg/m^2 (trong điều trị hỗ trợ), ngoài ra còn phải giảm liều 5-fluorouracil (5-FU).

Rối loạn hô hấp

Nếu xuất hiện các triệu chứng hô hấp không rõ nguyên nhân như ho khan, khó thở, ran nổ hoặc thâm nhiễm phổi trên hình ảnh X-quang, nên ngừng oxaliplatin cho đến khi các xét nghiệm phổi khác loại trừ bệnh phổi kẽ.

Rối loạn huyết học

Hội chứng tan máu tăng ure máu (HUS) là một tác dụng không mong muốn đe dọa tính mạng (không rõ tần suất). Cần ngừng oxaliplatin ngay khi có những dấu hiệu đầu tiên gợi ý tình trạng thiếu máu tan máu vi mạch, như lượng hemoglobin giảm nhanh kèm theo giảm tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh, creatinin, ure máu hoặc LDH. Suy thận có thể không hồi phục khi ngừng điều trị và có thể phải lọc máu.

Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), kể cả các trường hợp tử vong đã được báo cáo khi điều trị bằng oxaliplatin. Nếu xảy ra DIC, nên ngừng oxaliplatin và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp. Phải theo dõi đặc biệt những bệnh nhân có tình trạng dễ mắc DIC như nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết...

Kéo dài khoảng QT

Kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh, có thể gây tử vong. Cần theo dõi chặt chẽ và thường xuyên khoảng QT trước và sau khi dùng oxaliplatin. Cần theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc có khuynh hướng kéo dài khoảng QT, những người đang dùng thuốc được biết là kéo dài khoảng QT và những người bị rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ calci máu hoặc hạ magesi máu.

Tiêu cơ vân

Đã ghi nhận tiêu cơ vân ở những bệnh nhân điều trị bằng oxaliplatin, kể cả những trường hợp tử vong. Nên ngừng oxaliplatin nếu bị đau cơ hoặc sưng tấy, kết hợp với yếu cơ, sốt hoặc nước tiểu sẫm màu. Cần thực hiện các biện pháp thích hợp nếu chẩn đoán xác định tiêu cơ vân.

Nên theo dõi đặc biệt nếu dùng đồng thời oxaliplatin với các sản phẩm có liên quan đến tiêu cơ vân.

Loét đường tiêu hóa/Xuất huyết và thủng trong loét đường tiêu hóa

Điều trị bằng oxaliplatin có thể gây loét đường tiêu hóa và các biến chứng tiềm ẩn như xuất huyết và thủng đường tiêu hóa, có thể gây tử vong. Nếu xảy ra loét đường tiêu hóa, nên ngừng điều trị bằng oxaliplatin và thực hiện các biện pháp thích hợp.

Rối loạn gan

Trong trường hợp kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa mà rõ ràng không phải do di căn gan, cần xem xét các trường hợp rất hiếm gặp về rối loạn mạch máu gan do thuốc.

Tác dụng ức chế miễn dịch/Tăng khả năng nhiễm trùng

Sử dụng vaccin sống hoặc vacin sống giảm độc lực cho những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do các tác nhân hóa trị liệu có thể dẫn đến nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc gây tử vong. Nên tránh tiêm vaccin sống cho những bệnh nhân dùng oxaliplatin. Có thể sử dụng vaccin chết hoặc vaccin bất hoạt, tuy nhiên, đáp ứng với những loại vaccin này có thể bị giảm đi.

Biện pháp tránh thai ở nam và nữ trong độ tuổi sinh sản

Do tác dụng gây độc gen tiềm tàng của oxaliplatin, nên áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong và sau khi ngừng điều trị.

Như một biện pháp phòng ngừa, do thời gian đào thải thuốc dài nên khuyến cáo tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai trong 15 tháng sau khi ngừng điều trị ở phụ nữ có khả năng sinh con và trong 12 tháng sau khi ngừng điều trị ở nam giới.

Khả năng sinh sản ở nam giới và phụ nữ

Nên tư vấn cho nam giới về bảo quản tinh trùng trước khi điều trị vì oxaliplatin có khả năng gây vô sinh và có thể không hồi phục.

Những cảnh báo khác

Xuất huyết phúc mạc có thể xảy ra khi dùng oxaliplatin theo đường tiêm phúc mạc (đường dùng ngoài hướng dẫn sử dụng (off-label)).

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

Biện pháp tránh thai ở nam và nữ trong độ tuổi sinh sản

Do khả năng gây độc tính trên gen của oxaliplatin, cần phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và sau khi ngừng điều trị.

Như một biện pháp phòng ngừa, do thời gian đào thải thuốc dài nên khuyến cáo tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai trong 15 tháng sau khi ngừng điều trị ở phụ nữ có khả năng sinh con và trong 12 tháng sau khi ngừng điều trị ở nam giới.

Trong thai kỳ

Cho đến nay, thông tin về tính an toàn khi sử dụng oxaliplatin ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Do đó, chỉ nên xem xét sử dụng oxaliplatin sau khi đã thông báo chính xác cho bệnh nhân nguy cơ đối với thai nhi và được sự đồng ý của bệnh nhân.

Cho con bú

Chưa nghiên cứu khả năng đi vào sữa mẹ. Chống chỉ định cho con bú trong thời gian điều trị bằng oxaliplatin.

Khả năng sinh sản

Oxaliplatin có thể gây vô sinh. Nên tư vấn cho nam giới về bảo quản tinh trùng trước khi điều trị vì oxaliplatin có thể gây vô sinh và có thể không hồi phục. Sau khi điều trị bằng oxaliplatin, bệnh nhân có kế hoạch mang thai được khuyến nên tìm tư vấn di truyền.

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

Chưa thực hiện nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, điều trị bằng oxaliplatin làm tăng nguy cơ chóng mặt, buồn nôn, nôn và các triệu chứng thần kinh khác ảnh hưởng đến dáng đi và thăng bằng, có thể ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Rối loạn thị giác, đặc biệt là mất thị lực thoáng qua (có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị), có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân. Vì vậy, nên cảnh báo bệnh nhân về các ảnh hưởng có thể có của những tác dụng không mong muốn lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Ở những bệnh nhân đã dùng một liều duy nhất 85 mg/m² oxaliplatin ngay trước khi dùng 5-fluorouracil (5-FU), không thấy có sự thay đổi về mức nồng độ của 5-fluorouracil (5-FU).

In vitro, không có sự thay đổi đáng kể liên kết của oxaliplatin với protein huyết tương khi có các thuốc sau: erythromycin, salicylate, granisetron, paclitaxel và sodium valproate.

Cần thận trọng khi phối hợp oxaliplatin với các sản phẩm khác có thể gây kéo dài khoảng QT. Khi phối hợp các sản phẩm này, cần theo dõi chặt chẽ khoảng QT. Cần thận trọng khi phối hợp oxaliplatin với các sản phẩm khác có thể gây ra tiêu cơ vân.

Nên tránh tiêm vaccin sống hoặc vaccin sống giảm độc lực ở những bệnh nhân đang dùng oxaliplatin.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn dung dịch đã pha loãng với các thuốc khác trong cùng một túi truyền hoặc dây truyền. Theo hướng dẫn sử dụng được mô tả trong mục *Liều dùng và cách dùng*, có thể dùng đồng thời oxaliplatin với acid folic thông qua bộ đầu nối ba chiều hình chữ Y (Y-line).

- KHÔNG trộn với các thuốc hoặc dung dịch có tính kiềm, đặc biệt là 5-fluorouracil, các chế phẩm acid folic có chứa trometamol làm tá dược và muối trometamol của các thuốc khác. Các thuốc hoặc dung dịch kiềm sẽ ảnh hưởng xấu đến độ ổn định của oxaliplatin.
- KHÔNG pha loãng oxaliplatin với nước muối hoặc các dung dịch khác có chứa ion clorid (bao gồm calci, kali hoặc natri clorid).
- KHÔNG trộn lẫn với các sản phẩm khác trong cùng một túi truyền hoặc dây truyền (xem mục *Liều dùng và cách dùng* để biết hướng dẫn sử dụng đồng thời với acid folic).
- KHÔNG sử dụng dụng cụ tiêm có chứa nhôm.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt thông tin an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi phối hợp oxaliplatin với 5-fluorouracil/acid folic (5-FU/FA) là trên đường tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, nôn và viêm niêm mạc), huyết học (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu) và trên thần kinh (bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên cấp tính và tích lũy theo liều). Nhìn chung, các tác dụng không mong muốn này xảy ra thường xuyên và nghiêm trọng hơn khi phối hợp oxaliplatin với 5-FU/FA so với khi chỉ dùng 5-FU/FA.

Tần suất được báo cáo trong bảng dưới đây lấy từ các nghiên cứu lâm sàng ở nhóm điều trị di căn và điều trị hỗ trợ (bao gồm 416 và 1108 bệnh nhân tương ứng trong nhóm điều trị bằng oxaliplatin + 5-FU/FA) và từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Danh sách tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được xác định như sau: 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 ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng.

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm lympho bào.

Hệ miễn dịch: Dị ứng/phản ứng dị ứng⁺⁺.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn, tăng đường huyết, hạ kali máu, tăng natri máu.

Hệ thần kinh: Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn cảm giác, rối loạn vị giác, đau đầu.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, ho, chảy máu cam.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, viêm miệng/viêm niêm mạc, đau bụng, táo bón.

Da và mô dưới da: Rối loạn da, rụng tóc.

Cơ – xương – khớp và mô liên kết: Đau lưng.

Toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi, sốt⁺⁺⁺, suy nhược, đau, phản ứng tại chỗ tiêm⁺⁺⁺⁺.

Xét nghiệm: Tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin, tăng LDH, tăng cân (trong điều trị hỗ trợ).

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mũi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính.

Máu và hệ bạch huyết: Sốt giảm bạch cầu trung tính.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước, hạ calci máu.

Tâm thần: Trầm cảm, mất ngủ.

Hệ thần kinh: Chóng mặt, viêm dây thần kinh vận động, hội chứng màng não.

Mắt: Viêm kết mạc, rối loạn thị giác.

Mạch: Xuất huyết, đờ bưng, huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nấc cụt, thuyên tắc phổi.

Tiêu hóa: Khó tiêu, trào ngược dạ dày – thực quản, xuất huyết trực tràng, xuất huyết đường tiêu hóa.

Da và mô dưới da: Tróc da (hội chứng bàn tay – chân), phát ban đỏ, phát ban, tăng tiết mồ hôi, rối loạn các phần phụ của da.

Cơ – xương – khớp và mô liên kết: Đau khớp, đau xương.

Thận và hệ tiết niệu: Huyết niệu, tiểu khó, tần suất đi tiểu bất thường.

Xét nghiệm: Tăng creatinin, giảm cân (trong điều trị di căn).

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật: Ngã.

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng huyết⁺.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan chuyển hóa.

Tâm thần: Bồn chồn.

Tai và mê đạo: Độc tính trên tai.

Tiêu hóa: Tắc ruột, tắc nghẽn đường ruột.

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu miễn dịch do dị ứng, thiếu máu tan máu.

Thần kinh: Rối loạn vận ngôn, hội chứng bệnh não sau chất trắng có hồi phục (RPLS).

Mắt: Giảm thị lực thoáng qua, rối loạn thị trường, viêm dây thần kinh thị giác, mất thị lực thoáng qua hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Tai và mê đạo: Điếc.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Bệnh phổi kẽ, đôi khi gây tử vong; xơ hóa phổi.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng bao gồm tiêu chảy do *Clostridium difficile*, viêm tụy.

⁺Bao gồm các trường hợp tử vong.

⁺⁺Dị ứng/các phản ứng dị ứng rất thường gặp, chủ yếu xảy ra trong quá trình truyền dịch, đôi khi gây tử vong (các phản ứng dị ứng thường gặp như phát ban da, đặc biệt là mày đay, viêm kết mạc, viêm mũi). Các phản ứng phản vệ hoặc phản ứng giống phản vệ thường gặp bao gồm co thắt phế quản, phù mạch, hạ huyết áp, đau ngực và sốc phản vệ. Quá mẫn muộn cũng đã được báo cáo với oxaliplatin và xảy ra sau vài giờ đến vài ngày sau khi truyền.

⁺⁺⁺Sốt rất thường gặp, rét run, có thể do nhiễm trùng (có hoặc không kèm theo sốt giảm bạch cầu trung tính) hoặc đơn thuần do nguyên nhân miễn dịch.

⁺⁺⁺⁺Phản ứng tại chỗ tiêm bao gồm đau tại chỗ tiêm, đỏ, sưng và huyết khối. Thoát mạch cũng có thể gây đau và viêm tại chỗ, có thể nghiêm trọng và dẫn đến các biến chứng bao gồm hoại tử, đặc biệt khi truyền oxaliplatin qua tĩnh mạch ngoại biên.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn

Máu và hệ bạch huyết

Tỷ lệ mắc trên bệnh nhân (%), theo mức độ

Phối hợp oxaliplatin và 5-FU/acid folinic 85 mg/m ² mỗi 2 tuần	Điều trị di căn			Điều trị hỗ trợ		
	Tất cả mức độ	Độ 3	Độ 4	Tất cả mức độ	Độ 3	Độ 4
Thiếu máu	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Giảm bạch cầu trung tính	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Giảm tiểu cầu	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Sốt giảm bạch cầu trung tính	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)

Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), bao gồm các trường hợp tử vong.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Hội chứng tan máu tăng ure máu, giảm toàn thể huyết cầu tự miễn, giảm toàn thể huyết cầu, bệnh bạch cầu thứ phát.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Tỷ lệ mắc trên bệnh nhân (%)

Phối hợp oxaliplatin và 5-FU/acid folinic 85 mg/m ² mỗi 2 tuần	Điều trị di căn	Điều trị hỗ trợ
	Tất cả mức độ	Tất cả mức độ
Nhiễm trùng huyết (bao gồm nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính)	1,5	1,7

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Sốc nhiễm trùng, bao gồm các trường hợp tử vong.

Hệ miễn dịch

Tỷ lệ bệnh nhân có phản ứng dị ứng (%), theo mức độ

Phối hợp oxaliplatin và 5-FU/acid folinic 85 mg/m ² mỗi 2 tuần	Điều trị di căn			Điều trị hỗ trợ		
	Tất cả mức độ	Độ 3	Độ 4	Tất cả mức độ	Độ 3	Độ 4
Phản ứng dị ứng/Dị ứng	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

Hệ thần kinh

Độc tính giới hạn của oxaliplatin là trên hệ thần kinh. Về cơ bản, đây là bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên đặc trưng bởi rối loạn cảm giác và/hoặc dị cảm ở các chi, có hoặc không kèm theo chuột rút, thường khởi phát khi trời lạnh. Những triệu chứng này xảy ra ở

95% bệnh nhân được điều trị. Khoảng thời gian kéo dài của các triệu chứng này thường giảm dần giữa các đợt điều trị, tăng dần theo số đợt điều trị.

Tùy thuộc vào khoảng thời gian kéo dài của các triệu chứng, sự khởi phát của cơn đau và/hoặc rối loạn chức năng đòi hỏi phải điều chỉnh liều hoặc thậm chí ngừng điều trị.

Sự suy giảm chức năng này bao gồm những khó khăn khi thực hiện các động tác khéo léo và là hậu quả có thể xảy ra của tình trạng suy giảm cảm giác. Nguy cơ xuất hiện các triệu chứng dai dẳng đối với liều tích lũy 850 mg/m² (10 đợt điều trị) là khoảng 10% và 20% đối với liều tích lũy 1020 mg/m² (12 đợt điều trị).

Trong phần lớn các trường hợp, các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh được cải thiện hoặc được hồi phục hoàn toàn khi ngừng điều trị. Trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, 6 tháng sau khi ngừng điều trị, 87% bệnh nhân không còn hoặc chỉ còn triệu chứng ở mức độ trung bình. Sau hơn 3 năm theo dõi, khoảng 3% bệnh nhân có biểu hiện dị cảm cục bộ dai dẳng với mức độ vừa phải (2,3%) hoặc dị cảm có thể cản trở các hoạt động chức năng (0,5%).

Đã ghi nhận các biểu hiện của thần kinh cảm giác cấp tính. Các biểu hiện này bắt đầu xuất hiện trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc và thường xảy ra khi tiếp xúc với lạnh. Chúng thường biểu hiện dưới dạng dị cảm, loạn cảm hoặc giảm cảm giác thoáng qua. Một hội chứng cấp tính của rối loạn cảm giác hầu thanh quản xảy ra ở 1 – 2% bệnh nhân và được đặc trưng bởi cảm giác chủ quan như khó nuốt hoặc khó thở/cảm giác ngạt thở mà không có bất kỳ dấu hiệu khách quan nào về suy hô hấp (không tím tái hoặc giảm oxi máu) hoặc co thắt thanh quản hoặc co thắt phế quản (không có thở rít hoặc thở khò khè).

Mặc dù đã sử dụng thuốc kháng histamin và thuốc giãn phế quản trong những trường hợp này, nhưng các triệu chứng này sẽ nhanh chóng hồi phục ngay cả khi không điều trị. Kéo dài thời gian truyền thuốc trong những đợt điều trị tiếp theo có thể giúp giảm tỷ lệ mắc hội chứng này.

Đôi khi quan sát được các triệu chứng khác bao gồm co thắt hàm, co thắt cơ, co rút cơ không tự chủ, rung giật cơ, rối loạn phối hợp, dáng đi bất thường, mất điều hòa, rối loạn thăng bằng, co thắt họng hoặc ngực, tức ngực, khó chịu, đau. Ngoài ra, các tổn thương dây thần kinh sọ não có thể liên quan đến các triệu chứng trên hoặc cũng xảy ra như một biến cố riêng biệt như sụp mí mắt, nhìn đôi, mất tiếng, khó phát âm, khàn giọng, đôi khi được mô tả là liệt dây thanh quản, cảm giác bất thường ở lưỡi hoặc chứng rối loạn vận ngôn, đôi khi được mô tả là mất ngôn ngữ, đau dây thần kinh sinh ba, đau mắt, đau mắt, giảm thị lực, rối loạn thị trường.

Các triệu chứng thần kinh khác như rối loạn vận ngôn, mất phản xạ gân sâu và dấu hiệu Lhermitte đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng oxaliplatin. Đã có các báo cáo về các trường hợp riêng biệt của viêm dây thần kinh thị giác.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Co giật, đột quỵ do thiếu máu não cục bộ hoặc xuất huyết não.

Tim

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Kéo dài khoảng QT, có thể dẫn đến rối loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh, có thể gây tử vong.

Hội chứng mạch vành cấp tính, bao gồm nhồi máu cơ tim, co thắt động mạch vành và đau thắt ngực ở bệnh nhân điều trị bằng oxaliplatin kết hợp với 5-FU và bevacizumab.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Co thắt thanh quản. Viêm phổi và viêm phế quản phổi bao gồm cả các trường hợp tử vong.

Tiêu hóa

Tỷ lệ mắc trên bệnh nhân (%), theo mức độ

Phối hợp oxaliplatin và 5-FU/FA 85 mg/m² mỗi 2 tuần	Điều trị di căn			Điều trị hỗ trợ		
	Tất cả mức độ	Độ 3	Độ 4	Tất cả mức độ	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Tiêu chảy	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Nôn	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Viêm niêm mạc/viêm miệng	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Chỉ định thuốc chống nôn mạnh để dự phòng và/hoặc điều trị.

Mất nước, tắc ruột cơ năng, tắc ruột cơ học, hạ kali máu, nhiễm toan chuyển hóa và suy thận có thể do tiêu chảy và/hoặc nôn nặng, đặc biệt khi phối hợp oxaliplatin với 5-fluorouracil (5-FU).

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Thiếu máu cục bộ đường ruột, bao gồm cả các trường hợp tử vong. Loét và thủng đường tiêu hóa, có thể gây tử vong. Viêm thực quản.

Gan – mật

Rất hiếm gặp (< 1/10.000)

Hội chứng tắc nghẽn xoang gan, còn được gọi là bệnh tắc tĩnh mạch gan hoặc các bất thường về mô học liên quan đến hội chứng này, bao gồm ứ máu gan, tăng sản tái tạo dạng nốt, xơ hóa quanh xoang.

Biểu hiện lâm sàng có thể là tăng áp lực tĩnh mạch cửa và/hoặc tăng transaminase.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Tăng sản nốt khu trú.

Cơ – xương – khớp và mô liên kết

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Tiêu cơ vân, bao gồm cả các trường hợp tử vong.

Thận và hệ tiết niệu

Rất hiếm gặp (< 1/10.000)

Hoại tử ống thận cấp tính, viêm thận kẽ cấp tính và suy thận cấp tính.

Da và mô dưới da

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, không rõ tần suất: Viêm mạch quá mẫn.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Hiện chưa có thuốc giải độc cho oxaliplatin. Trong trường hợp dùng quá liều, có thể xảy ra tình trạng tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hơn.

Xử trí

Cần phải tiến hành theo dõi huyết học, cũng như điều trị triệu chứng các độc tính khác.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư khác, các hợp chất gốc platin.

Mã ATC: L01XA03.

Cơ chế tác dụng:

Oxaliplatin là một tác nhân chống ung thư thuộc nhóm hợp chất có nguồn gốc platin mới, trong đó nguyên tử platin tạo phức hợp với 1,2-diaminocyclohexane (“DACH”) và một nhóm oxalate. Oxaliplatin là một đồng phân quang học đơn, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN,kN'] [ethanedioato(2-)-kO¹,kO²] platin.

Oxaliplatin thể hiện phổ rộng về cả hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* và hoạt tính chống ung thư *in vivo* trong nhiều hệ mô hình khối u, bao gồm cả mô hình ung thư đại trực tràng ở người.

Oxaliplatin cũng đã được chứng minh có hiệu quả *in vitro* và *in vivo* ở các dòng tế bào kháng cisplatin khác nhau.

Đã quan sát thấy tác dụng gây độc tế bào tăng lên khi phối hợp với 5-fluorouracil cả *in vitro* và *in vivo*.

Các nghiên cứu về cơ chế tác dụng của oxaliplatin, mặc dù chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, cho thấy các dẫn xuất ngậm nước thu được từ quá trình chuyển hóa oxaliplatin, tương tác với ADN để tạo thành các cầu nối trong và giữa các sợi, gây gián đoạn quá trình tổng hợp ADN dẫn đến tác dụng gây độc tế bào và chống ung thư.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân bố

Chưa xác định đặc điểm dược động học của các chất chuyển hóa có hoạt tính khác nhau. Dược động học của platin siêu lọc, tức là tất cả các dạng platin chưa liên hợp, có hoạt tính và không có hoạt tính, sau 2 giờ truyền oxaliplatin với liều 130 mg/m² lặp lại mỗi 3 tuần cho 1 – 5 đợt điều trị và với liều 85 mg/m² lặp lại mỗi 2 tuần cho 1 – 3 đợt điều trị như sau: *Tóm tắt các thông số dược động học của platin siêu lọc đánh giá bằng chất siêu lọc sau khi dùng nhiều liều oxaliplatin 85 mg/m² lặp lại mỗi 2 tuần hoặc 130 mg/m² lặp lại mỗi 3 tuần.*

Liều dùng	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg*giờ/ml	AUC µg*giờ/ml	t _{1/2α} giờ	t _{1/2β} giờ	t _{1/2γ} giờ	V _{ss} L	CL L/giờ
85 mg/m²								
Trung bình	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
SD	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Trung bình	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Giá trị trung bình AUC₀₋₄₈ và C_{max} được xác định ở đợt điều trị 3 (85 mg/m²) hoặc đợt điều trị 5 (130 mg/m²).

Giá trị trung bình AUC, V_{ss}, CL và CL_{R0-48} được xác định ở đợt điều trị 1.

Giá trị C_{cuối cùng}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} và CL được xác định bằng phân tích không ngăn. t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} được xác định bằng phân tích từng phần (kết hợp các đợt điều trị 1 – 3).

Sau 2 giờ truyền, 15% liều platin được đưa vào cơ thể sẽ có mặt trong hệ tuần hoàn, 85% còn lại được phân bố nhanh chóng vào các mô hoặc đào thải qua nước tiểu. Sự gắn kết không thuận nghịch với các tế bào hồng cầu và huyết tương dẫn đến thời gian bán thải gần

với thời gian tái tạo tự nhiên của các tế bào hồng cầu và albumin huyết thanh trong những môi trường này. Thời gian bán thải trung bình trong máu và tế bào máu cũng được đánh giá trong hai nghiên cứu này (85 mg/m² mỗi 2 tuần hoặc 130 mg/m² mỗi 3 tuần) và lần lượt là 771 giờ và 589 – 1296 giờ. Không thấy có sự tích lũy platin trong huyết tương siêu lọc sau khi truyền 85 mg/m² mỗi 2 tuần hoặc 130 mg/m² mỗi 3 tuần và đạt trạng thái cân bằng ở đợt điều trị 1 trong điều kiện này. Sự biến thiên trong và giữa các cá thể thường thấp.

Chuyển hóa

In vitro, các chất chuyển hóa được tạo thành từ sự phân hủy không cần enzym và chưa chứng minh được quá trình chuyển hóa qua trung gian cytochrom P₄₅₀ của chu trình diaminocyclohexane (DACH).

Oxaliplatin được chuyển hóa rộng rãi ở người, hoạt chất dạng không đổi không được tìm thấy trong huyết tương siêu lọc sau khi truyền 2 giờ. Một số chất chuyển hóa gây độc tế bào bao gồm các dạng monochloro-, dichloro- và diaquo-DACH platin và sau đó, một số chất chuyển hóa dạng không có hoạt tính đã được xác định trong hệ tuần hoàn.

Thải trừ

Platin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, quá trình thanh thải chủ yếu diễn ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc.

Đến ngày thứ 5, khoảng 54% tổng liều được tìm thấy trong nước tiểu và < 3% trong phân.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ảnh hưởng của suy thận đến sinh khả dụng của oxaliplatin đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau. Dùng oxaliplatin với liều 85 mg/m² ở nhóm đối chứng với chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 80 mL/phút, N = 12), ở nhóm bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin = 50 – 80 mL/phút, N = 13), ở nhóm bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin = 30 – 49 mL/phút, N = 11) và dùng liều 65 mg/m² ở nhóm bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút, N = 5). Mức phơi nhiễm trung bình lần lượt là 9, 4, 6 và 3 đợt điều trị, dữ liệu được động học ở đợt điều trị 1 thu được tương ứng ở 11, 13, 10 và 4 bệnh nhân.

Có sự gia tăng diện tích dưới đường cong (AUC), AUC/liều, giảm CL và V_{ss} toàn thân và tại thận của platin siêu lọc trong huyết tương (PUF) khi suy thận tăng lên, đặc biệt ở nhóm (nhỏ) bệnh nhân suy thận nặng: ước lượng điểm (90% CI) của tỷ lệ trung bình ước tính theo chức năng thận so với chức năng thận bình thường đối với AUC/liều lần lượt là 1,36 (1,08; 1,71); 2,34 (1,82; 3,01) và 4,81 (3,49; 6,64) cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa và suy thận nặng.

Sự đào thải oxaliplatin có tương quan đáng kể với độ thanh thải creatinin. Tổng CL của platin PUF lần lượt là 0,74 (0,59; 0,92); 0,43 (0,33; 0,55); 0,21 (0,15; 0,29) và V_{ss} lần lượt là 0,52 (0,41; 0,65); 0,73 (0,59; 0,91) và 0,27 (0,20; 0,36) cho bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng. Do đó, độ thanh thải toàn thân của platin PUF giảm lần lượt 26% ở bệnh nhân suy thận nhẹ, 57% ở bệnh nhân suy thận vừa, 79% ở bệnh nhân suy thận nặng so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Độ thanh thải qua thận của platin PUF giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận 30% ở mức độ nhẹ, 65% ở mức độ vừa và 84% ở bệnh nhân suy thận nặng so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Có sự gia tăng thời gian bán thải β của platin PUF với mức độ suy thận ngày càng tăng, chủ yếu ở nhóm suy thận nặng. Mặc dù số lượng bệnh nhân bị suy thận nặng còn ít, nhưng cần lưu ý đến những dữ liệu này khi kê đơn oxaliplatin ở những bệnh nhân suy thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ.

BẢO QUẢN

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

Dung dịch sau khi hoàn nguyên bảo quản ở nhiệt độ 2 – 8°C trong vòng 24 giờ.

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.

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, thành phố Huế, Việt Nam.