

06/11/19



MẪU NHÃN

Nhãn lọ

06/11/19

Rx Thuốc bán theo đơn

Irinotecan
Bidiphar 100 mg/5 ml

Irinotecan hydroclorid trihydrat 100 mg

Dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch

CTY CP DƯỢC
TTBYT BÌNH ĐỊNH

Lô SX:
HD:




Irinotecan
Bidiphar 100 mg/5 ml

Irinotecan hydroclorid trihydrat 100 mg

THÀNH PHẦN:
Mỗi lọ chứa:
Irinotecan hydroclorid trihydrat 100 mg

Tá dược vđ 5 ml

CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ 15°C - 30°C, tránh ánh sáng.

SDK:

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, Phường Quảng Trung,
Thành phố Quy Nhơn, Tỉnh Bình Định, Việt Nam

Rx Thuốc bán theo đơn

Irinotecan
Bidiphar 100 mg/5 ml

Irinotecan hydroclorid trihydrat 100 mg

Hộp 1 lọ x 5 ml
Dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch




COMPOSITION:
Each vial contains:
Irinotecan hydrochloride trihydrate ... 100 mg
Excipients q.s to 5 ml

INDICATIONS, CONTRA-INDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION AND OTHER INFORMATION: See the enclosed leaflet in box.

STORAGE: In dry place, temperature 15°C - 30°C, protected from light.

Keep out of reach of children
Read carefully the leaflet before use

Mã số, mã vạch



Manufactured by:
BINH DINH PHARMACEUTICAL AND MEDICAL EQUIPMENT JOINT STOCK COMPANY
498 Nguyễn Thái Học Street, Quang Trung Ward,
Quy Nhơn City, Binh Dinh Province, Vietnam

Rx Prescription drug

Irinotecan
Bidiphar 100 mg/5 ml

Irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg

Box of 1 vial x 5 ml
Concentrated solution for intravenous infusion

Số lô SX:
Ngày SX:
HD :

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 19/11/19

20

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

IRINOTECAN BIDIPHAR 100mg/5ml

Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch



1. Thành phần: cho 1 lọ 5ml

- Hoạt chất: Irinotecan hydroclorid trihydrat 100 mg
 - Tá dược : vừa đủ 5ml
- (Tá dược gồm: sorbitol, acid lactic, NaOH, HCl, nước cất pha tiêm)

2. Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch

3. Dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế topoisomerase

Mã ATC: L01XX19

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Số liệu thực nghiệm:

Irinotecan là một dẫn chất bán tổng hợp của camptothecin, là alkaloid được chiết xuất từ cây *Camptotheca acuminata*. Nó là tác nhân chống ung thư hoạt động như một chất ức chế đặc hiệu topoisomerase I.

Irinotecan dưới tác dụng của carboxylesterase sẽ chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn irinotecan nhiều là SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin). Sự ức chế DNA topoisomerase I bởi irinotecan hoặc SN-38 gây ra các tổn thương cho DNA sợi đơn, ngăn chặn sự kết hợp 2 chuỗi đơn của DNA và gây độc tính tế bào. Hoạt tính gây độc này được tìm thấy phụ thuộc vào thời gian và đặc trưng cho pha S.

In vitro, irinotecan và SN-38 không được nhận diện bởi P-glycoprotein MDR, và thể hiện hoạt tính gây độc tế bào với các dòng tế bào kháng doxorubicin và vinblastin.

Hơn nữa, irinotecan có phổ hoạt động chống khối u *in vivo* với các mô khối u ở chuột (ung thư biểu mô tuyến tụy P03, ung thư biểu mô tuyến sữa M16/C, ung thư biểu mô ruột kết C38 và C51) và chống lại sự xơ vữa mạch ở người (ung thư tuyến tụy Co-4, ung thư biểu mô tuyến vú Mx-1, ST-15 và ung thư biểu mô dạ dày SC-16). Irinotecan cũng chống lại các khối u biểu hiện P-glycoprotein MDR (bach cầu P388 chống lại vincristin và doxorubicin).

Bên cạnh hoạt động chống khối u của irinotecan, tác động dược lý được quan tâm nhất của irinotecan là sự ức chế acetylcholinesterase.

Dữ liệu dược động học/ dược lực học

Mức độ độc hại lớn gặp phải với irinotecan (như giảm bạch cầu, chảy máu) liên quan đến việc tiếp xúc (AUC) với chất chuyển hóa của SN-38. Các mối tương quan đáng kể đã được quan sát thấy giữa độc tính huyết học (giảm bạch cầu hoặc bạch cầu trung tính ở mức thấp nhất) hoặc cường độ tiêu chảy và cả giá trị AUC irinotecan và chuyển hóa SN-38 trong đơn trị liệu.

Bệnh nhân giảm hoạt tính UGT1A1

Uridin diphosphat-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) có liên quan đến việc ngừng hoạt động của SN-38, chất chuyển hóa hoạt tính của irinotecan không hoạt động glucuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 có tính đa hình cao, dẫn đến khả năng chuyển hóa khác nhau giữa các cá thể. Một biến thể đặc trưng của gen UGT1A1 bao gồm đa hình trong vùng promoter được biết đến với tên gọi biến thể UGT1A1*28. Biến thể này và các khiếm khuyết bẩm sinh khác trong biểu hiện UGT1A1 (như hội chứng Crigler-Najjar và Gilbert) liên quan đến giảm hoạt tính của enzym này. Dữ liệu từ phân tích tổng hợp cho thấy các cá nhân có hội chứng

Crigler-Najjar (loại 1 và 2) hoặc những người đồng hợp cho alen UGT1A1 * 28 (hội chứng Gilbert) có nguy cơ gia tăng độc tính về huyết học (cấp 3 và 4) của irinotecan ở liều vừa phải hoặc cao (> 150 mg/m²). Mối quan hệ giữa kiểu gen UGT1A1 và sự xuất hiện tiêu chảy do irinotecan gây ra không được thiết lập.

Bệnh nhân được cho là đồng hợp với UGT1A1 * 28 nên dùng liều khởi đầu irinotecan bình thường. Tuy nhiên, những bệnh nhân này nên được theo dõi về độc tính huyết học. Nên giảm liều khởi đầu irinotecan cho bệnh nhân có tiền sử nhiễm độc máu ở lần điều trị trước. Việc giảm liều chính xác trong số bệnh nhân này chưa được xác định và bất kỳ sự điều chỉnh liều nào sau đó phải dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Hiện tại chưa có đủ dữ liệu để kết luận về lợi ích lâm sàng của kiểu gen UGT1A1.

4. Dược động học:

Thời gian truyền tĩnh mạch 1 liều trong 90 phút, nồng độ SN-38 cao nhất trong huyết tương đạt được sau 1 giờ.

Phần lớn thuốc được gắn với albumin huyết tương, irinotecan khoảng 30 – 68% và chất chuyển hóa còn hoạt tính SN-38 khoảng 95%. Thể tích phân bố 33-150 lít/m².

Thuốc được chuyển hóa ban đầu ở gan thành SN-38 bởi carboxylesterase, SN-38 bị liên hợp bởi UGT1A1 (UDP-glucuronosyl transferase 1A1) thành dạng chuyển hóa glucuronid. Ở người hút thuốc lá, chuyển hóa irinotecan thành SN-38 bị giảm đi và dạng glucuronid hóa của SN-38 tăng lên, dẫn tới nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu thấp và giảm chung tổng lượng chất có hoạt tính trong cơ thể. Irinotecan và SN-38 còn bị thủy phân thành chất chuyển hóa không hoạt tính dạng hydroxyl acid. Irinotecan cũng bị oxy hóa thành 1 chất chuyển hóa không hoạt tính bởi cytochrom P₄₅₀.

Thời gian bán thải của irinotecan là 6 – 12 giờ, của SN-38 là 10 – 20 giờ. Irinotecan được bài tiết qua nước tiểu 11 – 20%, các chất chuyển hóa khác thải qua nước tiểu: SN-38 là < 1%, SN-38 glucuronid là 3%.

5. Quy cách đóng gói: Hộp 01 lọ x 5ml dung dịch đậm đặc

6. Chỉ định:

- Irinotecan là thuốc được lựa chọn hàng đầu, chỉ định điều trị cho những bệnh nhân bị ung thư biểu mô đại trực tràng tiến triển:

+ Phối hợp với 5-fluorouracil (5-FU) và acid folinic (leucovorin) ở những bệnh nhân chưa từng thực hiện hóa trị trước đó;

+ Dùng như tác nhân duy nhất ở những bệnh nhân đã từng điều trị thất bại với phác đồ có chứa 5-FU.

- Điều trị các loại ung thư thể đặc khác như: Ung thư nguyên bào thần kinh, ung thư tế bào gan, sarcoma xương, ung thư nguyên bào thận, ung thư mô liên kết, ung thư não, ung thư phổi (tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ), ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư da dày, ung thư tuyến tiền liệt.

- Irinotecan khi phối hợp với cetuximab được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có yếu tố thụ cảm tăng sinh biểu bì (EGFR) – KRAS, người chưa được điều trị ung thư di căn hoặc sau khi điều trị thất bại với irinotecan – bao gồm liệu pháp gây độc tế bào.

- Irinotecan phối hợp với 5-FU, leucovorin và bevacizumab được chỉ định điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn.

- Irinotecan phối hợp với capecitabin có hoặc không có bevacizumab được chỉ định điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư đại - trực tràng di căn.

7. Liều lượng và cách dùng:

- Chú ý giảm liều đầu tiên ở mỗi mức liều cho các bệnh nhân > 65 tuổi, bệnh nhân trước khi xạ trị vùng bụng hoặc khung chậu, những người đồng hợp tử UTG1A1*28, tăng bilirubin huyết.

Đối với những bệnh nhân có bilirubin huyết > 2mg/ dl, hiện nay chưa có khuyến cáo về liều điều trị.

- Đường dùng – cách dùng:

+ Dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch **Irinotecan Bidiphar 100mg/5ml** phải được truyền vào tĩnh mạch (ngoại biên hoặc trung ương).

+ Pha liều thuốc chỉ định với 250 – 500ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian > 90 phút. Nếu truyền càng nhanh nguy cơ các triệu chứng tăng cholinergic càng cao.

+ Chú ý vị trí tiêm truyền, tránh nhiễm khuẩn và vỡ mạch.

Liều đơn trị liệu

125 mg/ m² vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ trị liệu 6 tuần. Nghi 2 tuần, tùy theo đáp ứng của bệnh và độc tính của thuốc, có thể phải hiệu chỉnh liều:

Liều hiệu chỉnh mức – 1: 100 mg/ m²

Liều hiệu chỉnh mức – 2: 75 mg/ m²

Có thể hiệu chỉnh đến 50 mg/ m²

Phác đồ 3 tuần 1 lần: 350 mg/ m² truyền trong thời gian từ 90 phút trở lên. Sau 3 tuần, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính của thuốc, có thể phải hiệu chỉnh liều:

Liều hiệu chỉnh mức – 1: 300 mg/ m²

Liều hiệu chỉnh mức – 2: 250 mg/ m²

Có thể hiệu chỉnh đến 200 mg/ m²

Liều phối hợp với 5-FU và leucovorin để điều trị ung thư đại trực tràng di căn:

Chu kỳ trị liệu 6 tuần (42 ngày):

Phác đồ 1: 125 mg/ m² truyền trong thời gian 90 phút trở lên vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp với leucovorin 20 mg/ m² và 5-FU 500 mg/ m² (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiếp ngay sau khi dùng leucovorin là dùng 5-FU).

Nếu phải hiệu chỉnh liều irinotecan thì liều leucovorin vẫn giữ ở mức 20 mg/ m² còn 5-FU thì tùy liều hiệu chỉnh của irinotecan:

Liều hiệu chỉnh mức – 1: 100 mg/ m²; 5-FU 400 mg/ m²

Liều hiệu chỉnh mức – 2: 75 mg/ m²; 5-FU 300 mg/ m²

Phác đồ 2: Truyền irinotecan trong thời gian 90 phút trở lên vào các ngày 1, 15, 29 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp điều trị với leucovorin và 5-FU (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiếp ngay sau khi dùng leucovorin là dùng 5-FU).

Liều khởi đầu và liều hiệu chỉnh như sau:

Phác đồ 2 (liều mg/ m ²)	Liều khởi đầu	Liều hiệu chỉnh mức - 1	Liều hiệu chỉnh mức - 2
Irinotecan	180	150	120
Leucovorin	200	200	200
5-FU tiêm một lúc	400	320	240
5-FU truyền tĩnh mạch	600	480	360

Chú ý: Đối với tất cả các phác đồ, mỗi chu kỳ điều trị mới được chỉ định khi số lượng bạch cầu trung tính > 1.500/ mm³, số lượng tiểu cầu > 100.000/ mm³, và tiêu chảy liên quan với thuốc trị liệu

đã được điều trị hồi phục hoàn toàn. Có thể bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến 1 – 2 tuần để bệnh nhân hồi phục do độc tính liên quan đến trị liệu. Nếu thời gian bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến > 2 tuần mà bệnh nhân chưa hồi phục đủ điều kiện chỉ định chu kỳ điều trị mới, thì cần xem xét ngừng irinotecan.

Liều phối hợp với cetuximab: tham khảo thêm thông tin của sản phẩm cetuximab. Thông thường, liều tương tự irinotecan được chỉ định trong chu kỳ trị liệu cuối cùng của chế độ trị liệu với irinotecan.

Irinotecan phải không được dùng sớm hơn 01 giờ sau khi kết thúc truyền cetuximab.

Liều phối hợp với bevacizumab: tham khảo thông tin của sản phẩm bevacizumab.

Liều phối hợp với capecitabin: tham khảo thông tin của sản phẩm capecitabin.

*** Hiệu chỉnh liều:**

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: Cho đến nay chưa có dữ liệu đánh giá về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này, không khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân lọc máu ngoài thận.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan: Không có sự thay đổi về liều và cách dùng ở bệnh nhân ung thư di căn gan và chức năng gan bình thường.

Trong trường hợp bilirubin huyết 1 – 2 mg/dl, có thể bắt đầu bằng liều thấp hơn (100 mg/ m²). FDA không khuyến cáo sử dụng irinotecan nếu bilirubin huyết > 2 mg/ m²; một số hướng dẫn khác (Floyd, 2006) khuyến cáo nếu bilirubin huyết 1,5 – 3 mg/ dl có thể dùng 75% liều điều trị thông thường.

Chưa có dữ liệu ở trường hợp điều trị phối hợp ở bệnh nhân suy gan.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân có độc tính do irinotecan: Nếu có độc tính, chỉ bắt đầu chu kỳ trị liệu mới khi bệnh nhân có các thông số huyết học đủ điều kiện chỉ định. Tùy theo sự dung nạp của mỗi bệnh nhân có thể dùng liều thấp với mức tăng liều ở mức 25 – 50 mg/ m² mỗi lần. Nếu các dấu hiệu độc tính không hồi phục chậm hơn quá 2 tuần thời điểm bắt đầu chu kỳ trị liệu mới có thể xem xét ngừng irinotecan.

Liều điều trị ở trẻ em:

Khối u đặc trị không đáp ứng với điều trị khác: Dùng liều thấp kéo dài, chu kỳ trị liệu 3 tuần: 20 mg/ m²/ ngày, 5 ngày/ tuần trong 2 tuần liên tục, tuần tiếp theo không dùng thuốc, sau đó tiếp tục chu kỳ trị liệu khác.

Khối u đặc không đáp ứng điều trị hoặc u não: chu kỳ trị liệu 21 ngày: 50 mg/ m²/ ngày trong 5 ngày điều trị đầu của chu kỳ. Chu kỳ trị liệu tiếp theo dùng liều như chu kỳ trị liệu trước. Hoặc có thể dùng chu kỳ trị liệu 6 tuần: Trong 4 tuần đầu, mỗi tuần 1 lần với liều 125 – 160 mg/ m²/ ngày, nhắc lại liều như trên mỗi 6 tuần.

Các thông số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Số lượng tế bào máu các loại, số lượng tiểu cầu và hemoglobin, bilirubin huyết, điện giải đồ (nếu có tiêu chảy), nhu động đại tràng, tình trạng mất nước, theo dõi vị trí truyền dịch, tránh tình trạng viêm hoặc vỡ mạch.

8. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có khả năng mang thai/ Việc ngừa thai ở nam giới và nữ giới:

Nam giới và nữ giới nên có biện pháp tránh thai trong 1 – 3 tháng sau khi điều trị.

Các yếu tố nguy cơ có thể kết hợp với sự phát triển của bệnh mô kẽ phổi gồm bệnh phổi có từ trước, việc sử dụng các thuốc độc phổi, liệu pháp bức xạ và các yếu tố kích thích khuẩn lạc. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về các triệu chứng hô hấp trước và trong khi điều trị với irinotecan.

Thoát mạch

Irinotecan không phải là chất làm phỏng da, cần cẩn thận để tránh thoát mạch và cần theo dõi dấu hiệu viêm ở vị trí tiêm truyền. Khi xảy ra sự thoát mạch, khuyến cáo nên chườm nước đá.

Người cao tuổi

Vì tần suất suy giảm chức năng sinh học lớn hơn, đặc biệt là chức năng gan, ở người lớn tuổi, nên thận trọng khi lựa chọn liều Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml ở những đối tượng này.

Bệnh viêm ruột mãn tính và/ hoặc tắc ruột

Không được điều trị irinotecan cho bệnh nhân cho đến khi chữa được bệnh tắc nghẽn ruột.

Chức năng thận

Việc tăng creatinin huyết thanh hoặc nitơ urê máu đã được ghi nhận. Cũng có trường hợp suy thận cấp. Các hiện tượng này thường được xem là do các biến chứng do nhiễm khuẩn hoặc mất nước có liên quan tới nôn, buồn nôn hoặc tiêu chảy. Có gặp các trường hợp hiếm về rối loạn chức năng thận do hội chứng tiêu khối u cũng đã được báo cáo.

Liệu pháp chiếu xạ

Bệnh nhân đã từng được điều trị bằng phương pháp chiếu xạ vùng bụng/ xương chậu có nguy cơ cao bị suy tủy sau khi tiêm irinotecan. Chuyên viên y tế nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã từng điều trị chiếu xạ mở rộng (vd: chiếu xạ > 25% tủy xương trong 6 tuần trước khi bắt đầu điều trị với irinotecan). Việc điều chỉnh liều có thể được áp dụng cho các đối tượng này.

Rối loạn về tim

Thiếu máu cục bộ cơ tim đã được quan sát thấy sau khi điều trị với irinotecan, chủ yếu ở những bệnh nhân bị bệnh tim, các yếu tố nguy cơ khác như người đã từng thực hiện hóa trị liệu độc tế bào. Do đó, những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cần được theo dõi chặt chẽ và có những biện pháp để giảm thiểu các yếu tố nguy cơ (như hút thuốc lá, tăng huyết áp và tăng lipid huyết).

Rối loạn mạch

Irinotecan hiếm khi liên quan đến tắc mạch do huyết khối (thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch và tắc huyết khối động mạch) ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thêm vào dưới khối u.

Tác dụng ức chế miễn dịch/ Tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn

Việc sử dụng vắc xin sống hoặc vắc xin sống đã được làm yếu đi ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bởi các thuốc hóa trị liệu bao gồm cả irinotecan có thể dẫn tới nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc nhiễm khuẩn gây tử vong. Do đó, tránh tiêm chủng vắc xin sống ở bệnh nhân dùng irinotecan. Có thể chỉ định vắc xin chết hoặc vắc xin bị bất hoạt; tuy nhiên, đáp ứng với vắc xin ở những bệnh nhân này có thể bị giảm bớt.

Những thận trọng khác

Vì thuốc này có chứa sorbitol, do đó không thích hợp với những người không dung nạp fructose di truyền.

Trường hợp suy thận, hạ huyết áp hoặc suy tuần hoàn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân mất nước liên quan đến tiêu chảy và/ hoặc nôn mửa, nhiễm trùng huyết.

Phải thực hiện các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị hoặc ít nhất 03 tháng sau khi ngừng điều trị.

Dùng đồng thời irinotecan với một chất ức chế mạnh (như ketoconazol) hay tác nhân gây cảm ứng của CYP3A4 (như rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, St John's Wort) có thể làm thay đổi sự chuyển hóa của irinotecan. Do đó nên tránh sử dụng.

12. Tương tác thuốc và các loại tương tác khác:

Tương tác thức ăn/ thảo dược: Cây ban xuyên (St John's Wort) làm giảm hiệu quả của irinotecan do làm giảm hàm lượng chất chuyển hóa có hoạt tính là SN-38. Cần ngừng điều trị ít nhất 1 tuần trước khi khởi đầu dùng irinotecan và trong quá trình điều trị với irinotecan.

Tránh phối hợp irinotecan với các thuốc sau: atazanavir, natalizumab, thảo dược St John's Wort, các vắc xin sống giảm độc lực.

Tăng tác dụng/ độc tính: irinotecan có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của natalizumab, các vắc xin sống giảm độc lực.

Các thuốc làm tăng tác dụng, nồng độ của irinotecan bao gồm: thuốc chống nấm dẫn chất azol tác dụng toàn thân, atazanavir, bevacizumab, chất ức chế CYP2B6, CYP3A4, dasatinib, eltrombopag; chất ức chế P-glycoprotein, sorafenib, trastuzumab.

Giảm tác dụng: irinotecan có thể làm giảm tác dụng của các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/ tác dụng của irinotecan, bao gồm: các chất có tác dụng kích hoạt CYP2B6, CYP3A4, deferasirox, echinacea, phenytoin, chất chiết xuất từ thảo dược St John's Wort, chất kích hoạt P-glycoprotein.

Thuốc ức chế thần kinh cơ: Tương tác giữa irinotecan và các thuốc ức chế thần kinh cơ không thể loại trừ do irinotecan có hoạt tính kháng cholinesterase. Các thuốc có hoạt tính kháng cholinesterase có thể kéo dài tác dụng ức chế thần kinh cơ của suxamethonium và sự phong tỏa thần kinh cơ của các thuốc không khử cực có thể bị đối kháng.

Thuốc chống tân sinh: những tác dụng có hại của irinotecan như suy tủy và tiêu chảy sẽ bị tăng lên khi dùng cùng các thuốc chống tân sinh khác mà có tác dụng có hại tương tự.

Dexamethason: Có giảm bạch cầu ở người dùng irinotecan, có thể do dexamethason là chất ngăn ngừa nôn, sẽ làm tăng sự giảm bạch cầu có thể gặp. Tuy nhiên, không gặp nhiễm khuẩn cơ hội và không có biến chứng đặc hiệu của giảm bạch cầu.

Tăng glucose huyết có thể gặp ở những người có tiền sử bị tiêu đường hoặc có bằng chứng về không dung nạp glucose trước khi dùng irinotecan. Có thể do dùng làm thuốc chống nôn nên dexamethason góp phần làm tăng glucose huyết ở một số bệnh nhân.

Thuốc nhuận tràng: Dùng chung thuốc nhuận tràng làm xấu đi tình trạng và mức độ nghiêm trọng của tiêu chảy

Thuốc lợi niệu: mất nước thứ phát sau nôn và/ hoặc tiêu chảy có thể bị cảm ứng irinotecan. Do đó tránh dùng thuốc lợi niệu cùng irinotecan và trong các đợt nôn và tiêu chảy.

Thuốc chống co giật: phối hợp các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym CYP3A (như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) sẽ làm giảm hàm lượng chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38. Cần cân nhắc thay thế bằng các thuốc chống co giật không gây cảm ứng enzym CYP3A ít nhất 1 tuần trước khi bắt đầu dùng irinotecan (ở những bệnh nhân phải điều trị bằng thuốc chống co giật).

Ketoconazol: Độ thanh lọc của irinotecan sẽ giảm mạnh ở người cũng dùng ketoconazol, dẫn tới tăng hàm lượng của chất chuyển



hóa có hoạt tính là SN-38. Cần ngừng ketoconazol ít nhất 1 tuần trước khi khởi đầu dùng irinotecan và không nên dùng ketoconazol trong khi dùng irinotecan.

Atazanavir sulfat: phối hợp với atazanavir sulfat là chất ức chế CYP3A4 và UGT1A1 sẽ làm tăng mạnh hàm lượng của SN-38 trong tuần hoàn, đây là chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan. Cần cân nhắc khi sử dụng 2 thuốc trên.

Bevacizumab: trong một nghiên cứu, nồng độ irinotecan huyết tương là tương tự ở bệnh nhân dùng irinotecan/ 5-FU/ FA đơn độc và phối hợp với bevacizumab. Nồng độ của SN-38 được phân tích ở một nhóm bệnh nhân (khoảng 30 người của nhánh điều trị). Nồng độ của SN-38 về trung bình cao hơn 33% ở bệnh nhân dùng irinotecan/ 5-FU/ FA khi kết hợp với bevacizumab so với khi dùng đơn độc irinotecan/ 5-FU/ FA. Do tính chất khuynh hướng thay đổi giữa các bệnh nhân và việc lấy mẫu hạn chế, không chắc chắn nồng độ SN-38 là do bevacizumab. Có sự tăng nhẹ các tác dụng phụ như tiêu chảy và giảm bạch cầu. Giảm liều irinotecan nhiều hơn được báo cáo ở bệnh nhân dùng irinotecan/ 5-FU/ FA phối hợp với bevacizumab.

Bệnh nhân tiêu chảy nặng tiến triển, giảm bạch cầu hoặc giảm bạch cầu trung tính khi dùng bevacizumab và irinotecan phối hợp cần điều chỉnh liều.

Cyclosporin, tacrolimus: ức chế miễn dịch quá mức có nguy cơ tăng sinh mô bạch huyết.

13. Tác dụng không mong muốn:

- **Liệu pháp đơn trị liệu**

Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100 - <1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000 - <1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

Liệu pháp đơn trị liệu (350 mg/m ² , mỗi 3 tuần)		
Hệ cơ quan	Tần suất	Triệu chứng
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính
	Rất thường gặp	Thiếu máu
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu
	Thường gặp	Giảm bạch cầu do sốt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm thèm ăn
Rối loạn thần kinh	Rất thường gặp	Hội chứng cholinergic
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy
	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Rất thường gặp	Nôn
	Rất thường gặp	Đau bụng
	Thường gặp	Táo bón
Rối loạn mô da và mô dưới da	Rất thường gặp	Rụng lông tóc (có thể đảo ngược)
Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc
	Rất thường gặp	Sốt
	Rất thường gặp	Suy nhược
Đang nghiên cứu	Thường gặp	Tăng creatinin máu
	Thường gặp	Tăng transaminase (SGPT và SGOT)
	Thường gặp	Tăng bilirubin
	Thường gặp	Tăng phosphatase kiềm

Mô tả các tác dụng không mong muốn với liệu pháp đơn trị liệu
 Tiêu chảy nặng được quan sát thấy ở 20% bệnh nhân điều trị theo liều khuyến cáo. Trong các chu kỳ đánh giá, 14% bị tiêu chảy

nặng. Thời gian trung bình bắt đầu phân lỏng đầu tiên là vào ngày thứ 5 sau khi truyền irinotecan.

Buồn nôn và nôn nghiêm trọng ở khoảng 10% bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống nôn.

Táo bón đã được quan sát thấy ở dưới 10% bệnh nhân.

Giảm bạch cầu trung tính ở 78,7% bệnh nhân và bị nặng (số bạch cầu trung tính < 500 tế bào / mm³) ở 22,6% bệnh nhân. Trong các chu kỳ đánh giá, 18% có số lượng bạch cầu trung tính dưới 1.000 tế bào/ mm³, trong đó có 7,6% số bạch cầu trung tính < 500 tế bào / mm³.

Tổng số hồi phục thường đạt được vào ngày 22.

Sốt kèm theo chứng giảm bạch cầu hạt nặng đã được báo cáo ở 6,2% bệnh nhân và 1,7% của chu kỳ.

Các đợt truyền nhiễm xảy ra ở khoảng 10,3% bệnh nhân (2,5% chu kỳ) và có liên quan đến giảm bạch cầu trung tính nặng ở khoảng 5,3% bệnh nhân (1,1% chu kỳ) và dẫn đến tử vong trong 2 trường hợp.

Thiếu máu được báo cáo ở khoảng 58,7% bệnh nhân (8% với hemoglobin < 8 g/ dl và 0,9% với hemoglobin $< 6,5$ g/ dl).

Giảm tiểu cầu (< 100.000 tế bào/ mm³) đã được quan sát thấy ở 7,4% bệnh nhân và 1,8% của chu kỳ với 0,9% bệnh nhân có tiểu cầu ≤ 50.000 tế bào/ mm³ và 0,2% các chu kỳ.

Gần như tất cả các bệnh nhân cho thấy một sự phục hồi vào ngày 22.

Hội chứng cholinergic cấp tính

Hội chứng cholinergic cấp tính thoáng qua nghiêm trọng đã được ghi nhận ở 9% bệnh nhân điều trị liệu pháp đơn trị liệu.

Chứng suy sụp nặng ở dưới 10% bệnh nhân được điều trị liệu pháp đơn trị liệu. Mỗi quan hệ nhân quả với irinotecan chưa được xác lập rõ ràng. Sốt không có nhiễm khuẩn và không có tình trạng giảm bạch cầu trung tính trầm trọng xảy ra ở 12% bệnh nhân điều trị liệu pháp đơn trị liệu.

Xét nghiệm

Tăng nhẹ đến trung bình nồng độ trong huyết thanh của transaminase, phosphatase kiềm hoặc bilirubin đã được quan sát thấy ở 9,2%, 8,1% và 1,8% bệnh nhân, tương ứng, khi không có di căn gan tiến triển.

Mức độ creatinin huyết thanh từ nhẹ đến trung bình đã được ghi nhận ở 7,3% bệnh nhân.

- **Liệu pháp điều trị phối hợp**

Các phản ứng phụ được nêu chi tiết trong phần này để cập đến irinotecan.

Không có bằng chứng nào về tính an toàn của irinotecan bị ảnh hưởng bởi cetuximab hoặc ngược lại. Phối hợp với cetuximab, các phản ứng phụ được báo cáo thêm là những phản ứng với cetuximab (như phát ban mụn trứng cá 88%). Để biết thông tin về phản ứng bất lợi trên irinotecan kết hợp với cetuximab, cũng có thể tham khảo bản tóm tắt đặc tính sản phẩm tương ứng.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với capecitabin kết hợp với irinotecan ngoài những tác dụng gặp trong đơn trị liệu capecitabin hoặc được gặp ở tần suất cao hơn so với đơn trị liệu capecitabin bao gồm: **Tác dụng rất thường gặp:** huyết khối/ tắc mạch; **Tác dụng thường gặp:** phản ứng quá mẫn, thiếu máu cục bộ/ nhồi máu cơ tim; **Tác dụng thường gặp mức 3 và mức 4:** sốt giảm bạch cầu. Để có thông tin đầy đủ về các phản ứng phụ của capecitabin, xin tham khảo thêm tóm tắt đặc tính sản phẩm capecitabin.

356
TY
HÃN
NG TH
INH
JIPH
HON

Tác dụng không mong muốn ở mức 3 và mức 4 được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với capecitabin kết hợp với irinotecan và bevacizumab ngoài những tác dụng gặp trong đơn trị liệu capecitabin được gặp ở tần suất cao hơn so với đơn trị liệu capecitabin bao gồm: *Tác dụng không mong muốn thường gặp, mức 3 và mức 4*: giảm bạch cầu, huyết khối/ thuyên tắc mạch, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ/ nhồi máu. Để có thông tin đầy đủ về các tác dụng không mong muốn của capecitabin và bevacizumab, xin tham khảo thêm tóm tắt đặc tính sản phẩm của capecitabin và bevacizumab.

Cao huyết áp mức 3 là nguy cơ đáng kể quan trọng liên quan đến việc bổ sung bevacizumab vào tiêm bolus irinotecan/ 5-FU/ FA. Ngoài ra, có một sự gia tăng nhỏ trong các tác dụng phụ về hóa trị ở mức độ 3/4 đối với bệnh tiêu chảy và giảm bạch cầu với chế độ này so với những bệnh nhân dùng đồng thời irinotecan/ 5-FU/ FA. Để biết thêm thông tin về các phản ứng phụ khi dùng bevacizumab, tham khảo thêm thông tin của sản phẩm bevacizumab.

Irinotecan đã được nghiên cứu kết hợp với 5-FU và FA cho ung thư đại trực tràng di căn.

Các dữ liệu về an toàn của các tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu lâm sàng chứng minh rằng các rất thường gặp các phản ứng bất lợi NCI mức độ 3 hoặc 4 có thể hoặc có khả năng liên quan đến các tác dụng bất lợi trong máu và các rối loạn về hệ thống bạch huyết, rối loạn tiêu hóa, và rối loạn mô dưới da.

Các phản ứng phụ sau đây được xem là có thể hoặc có khả năng liên quan đến việc dùng irinotecan đã được báo cáo từ 145 bệnh nhân điều trị bằng irinotecan trong liệu pháp phối hợp với 5-FU / FA trong mỗi 2 tuần với liều đề nghị là 180 mg/ m².

Tác dụng không mong muốn của irinotecan trong liệu pháp điều trị phối hợp (180 mg/ m², mỗi 2tuần)		
Hệ cơ quan	Tần suất	Triệu chứng
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu
	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính
	Rất thường gặp	Thiếu máu
	Thường gặp	Giảm bạch cầu do sốt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm thèm ăn
Rối loạn thần kinh	Rất thường gặp	Hội chứng cholinergic
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy
	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Rất thường gặp	Nôn
	Thường gặp	Đau bụng
	Thường gặp	Táo bón
Rối loạn mô da và mô dưới da	Rất thường gặp	Rụng lông tóc (có thể đảo ngược)
Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc
	Rất thường gặp	Suy nhược
	Thường gặp	Sốt
Đang nghiên cứu	Rất thường gặp	Tăng transaminase (SGPT và SGOT)
	Rất thường gặp	Tăng bilirubin
	Rất thường gặp	Tăng phosphatase kiềm

Mô tả các tác dụng không mong muốn với liệu pháp điều trị phối hợp

Tiêu chảy nặng được quan sát thấy ở 13,1% bệnh nhân điều trị theo liều khuyến cáo. Trong các chu kỳ đánh giá, 3,9% bị tiêu chảy nặng.

Tỷ lệ thấp của *buồn nôn và nôn* nghiêm trọng được quan sát thấy (2,1% và 2,8% bệnh nhân tương ứng).

Táo bón liên quan đến irinotecan và/ hoặc loperamid được quan sát thấy ở 3,4% bệnh nhân.

Giảm bạch cầu trung tính ở 82,5% bệnh nhân và bị nặng (số bạch cầu trung bình < 500 tế bào / mm³) ở 9,8% bệnh nhân. Trong các chu kỳ đánh giá, 67,3% có số lượng bạch cầu trung tính dưới 1.000 tế bào/ mm³, trong đó có 2,7% số bạch cầu trung tính < 500 tế bào / mm³.

Tổng số hồi phục thường đạt được trong 7 – 8 ngày.

Sốt kèm theo chứng giảm bạch cầu hạt nặng đã được báo cáo ở 3,4% bệnh nhân và 0,9% của chu kỳ.

Các đợt truyền nhiễm xảy ra ở khoảng 2% bệnh nhân (0,5% chu kỳ) và có liên quan đến giảm bạch cầu trung tính nặng ở khoảng 2,1% bệnh nhân (0,5% chu kỳ) và dẫn đến tử vong trong 1 trường hợp.

Thiếu máu được báo cáo ở khoảng 97,2% bệnh nhân (2,1% với hemoglobin <8 g/ dl).

Giảm tiểu cầu (<100.000 tế bào/ mm³) đã được quan sát thấy ở 32,6% bệnh nhân và 21,8% của chu kỳ. Không có trường hợp tiểu cầu ≤ 50.000 tế bào/ mm³ được ghi nhận.

Hội chứng cholinergic cấp tính

Hội chứng cholinergic cấp tính thoáng qua nghiêm trọng đã được ghi nhận ở 1,4% bệnh nhân điều trị liệu pháp phối hợp.

Chứng suy sụp nặng được thấy ở 6,2% bệnh nhân điều trị kết hợp. Mỗi quan hệ nhân quả với irinotecan chưa được xác lập rõ ràng. *Sốt khi không có nhiễm trùng* và không có tình trạng giảm bạch cầu trung tính, xảy ra ở 6,2% bệnh nhân điều trị kết hợp.

Xét nghiệm

Mức độ huyết thanh thoáng qua (mức độ 1 và 2) của SGPT, SGOT, phosphatase kiềm hoặc bilirubin đã được quan sát thấy ở 15%, 11%, 11% và 10% bệnh nhân, nếu không có di căn gan tiên triển. Độ thoáng qua mức độ 3 được quan sát lần lượt là 0%, 0%, 0% và 1% bệnh nhân. Không có mức độ 4.

Sự gia tăng amylase và/ hoặc lipase rất hiếm khi được báo cáo.

Các trường hợp hiếm gặp của hạ kali máu và hạ natri huyết tương hầu hết liên quan đến tiêu chảy và nôn mửa đã được báo cáo.

Chú ý: dữ liệu ADR ở trẻ em rất ít, mất nước (kèm theo giảm natri và kali huyết mức độ % gặp tới 29%; nhiễm khuẩn (24%).

Các ghi nhận khác

Các hiện tượng bổ sung sau đây liên quan đến thuốc đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với irinotecan: đau, nhiễm khuẩn huyết, rối loạn trực tràng, nhiễm nấm đường tiêu hóa, hạ huyết áp, phát ban, dấu hiệu da, đáng đi bất thường, nhâm lẫn, nhức đầu, ngất, đỏ bừng, nhịp tim chậm, nhiễm trùng đường tiêu, đau thắt ngực, tăng GGTP, giãn phế quản, và hội chứng ly trích khối u, rối loạn tim mạch (đau thắt ngực, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim, rối loạn mạch máu ngoại vi, rối loạn mạch máu) và các trường hợp huyết khối mạch (huyết khối động mạch, nhồi máu não, tai biến mạch máu não, viêm tĩnh mạch huyết khối sâu, thuyên tắc chi dưới, thuyên tắc phổi, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối và đột tử).

2-C
KIẾT P
JINH
AR)
T. BIN

• **Khảo sát hậu mại**

Tần suất khảo sát hậu mại chưa được biết (không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có)

Hệ cơ quan	Triệu chứng
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	- Viêm đại tràng giả mạc. - Nhiễm nấm.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	- Giảm tiêu cầu ngoại vi với kháng thể kháng tiêu cầu.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	- Mất nước (do tiêu chảy và nôn mửa). - Hạ huyết khối.
Rối loạn hệ miễn dịch	- Phản ứng quá mẫn. - Phản ứng phản vệ.
Rối loạn hệ thần kinh	- Nói chung rối loạn ngôn ngữ thường có tính chất thoáng qua, trong một số trường hợp, biểu hiện này là do hội chứng cholinergic quan sát thấy trong hoặc ngay sau khi truyền irinotecan. - Dị cảm.
Rối loạn tim mạch	- Tăng huyết áp (trong hoặc sau khi truyền). - Suy tim mạch*.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung gian	- Bệnh phổi kẽ như thâm nhiễm phổi là không phổ biến trong điều trị irinotecan; Các tác dụng ban đầu như khó thở đã được báo cáo. - Thở nhẹ. - Nấc cụt.
Rối loạn tiêu hóa	- Nghén ruột. - Tắc ruột: trường hợp tắc ruột không có viêm đại tràng trước đó cũng đã được báo cáo. - Chứng to đại tràng. - Xuất huyết đường tiêu hóa. - Viêm đại tràng: trong một số trường hợp, viêm đại tràng là biến chứng do loét, chảy máu, tắc ruột hoặc nhiễm trùng. - Viêm manh tràng. - Viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ. - Viêm loét đại tràng. - Xuất huyết tiêu hóa. - Enzym tụy tăng cao có hoặc không có triệu chứng. - Thủng ruột.
Rối loạn mô da và mô dưới da	- Phản ứng da.
Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm	- Phản ứng tại vị trí truyền.
Đang khảo sát	- Tăng amylase huyết. - Tăng lipase. - Hạ kali máu. - Hạ natri huyết áp liên quan đến nôn và tiêu chảy. - Tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh (tức là AST và ALI) khi không có đi căn tiến triển ở gan đã được báo cáo rất hiếm.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Cơ cơ hoặc cơ thất
Rối loạn thận và tiết niệu	- Suy giảm chức năng thận và suy thận cấp nói chung ở những bệnh nhân bị độc tính dạ dày – ruột nặng*. - Thiếu năng thận*.
Rối loạn mạch máu	Huyết áp thấp*

* Các trường hợp suy thận, hạ huyết áp, suy tim tuần hoàn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị mất nước do tiêu chảy và hoặc nôn mửa hoặc nhiễm trùng.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

14. Quá liều và cách xử trí:

Đã có báo cáo quá liều lên tới xấp xỉ 2 lần liều điều trị, có thể gây tử vong. Các tác dụng phụ đáng kể nhất là giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy nghiêm trọng. Cần có biện pháp hỗ trợ tối đa để ngăn ngừa sự mất nước và để điều trị các biến chứng của nhiễm khuẩn. Chưa có thuốc chống độc đặc hiệu khi dùng quá liều irinotecan.

15. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo:

- Lưu ý khi sử dụng: Cũng như với các thuốc chống ung thư có độc tính khác, cần phải sử dụng rất thận trọng khi pha chế và sử dụng các dung dịch irinotecan tiêm truyền. Cụ thể, phải đeo găng tay. Nếu da bị dính irinotecan, phải rửa da ngay lập tức, rửa nhiều lần với xà phòng và nước. Nếu niêm mạc bị dính thuốc, dội nước nhiều lần thật kỹ.

- Dung dịch pha tiêm cần kiểm tra bằng mắt thường xem có vật lạ và đổi màu trước khi dùng hay không, mỗi khi tiếp xúc với dung dịch và bao bì. Kiểm tra dung dịch trong lọ xem có vật lạ không và kiểm tra lại khi chuyển thuốc từ lọ sang ống tiêm.

- Sự thoát mạch: Cần thận trọng để tránh xảy ra hiện tượng thoát mạch và vị trí tiêm truyền nên được kiểm tra về các dấu hiệu của tình trạng viêm. Nếu sự thoát mạch xảy ra, rửa vị trí tiêm truyền với nước vô trùng và việc sử dụng đã lạnh được khuyến cáo.

16. Tương kỵ:

Không được thêm các thuốc khác vào dung dịch truyền.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ 15-30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng và bảo quản sau khi sử dụng:

Hướng dẫn pha loãng: Trước khi tiêm truyền, phải pha loãng dung dịch irinotecan trong dextrose 5% để pha tiêm hoặc natri clorid 0,9% đạt nồng độ cuối cùng 0,12 – 2,8 mg/ml. Những thuốc khác không nên thêm vào trong dung dịch truyền.

Độ ổn định và bảo quản:

Do liên quan đến pH nên thuốc pha trong dung dịch dextrose 5% ổn định hơn pha trong natri clorid 0,9%. Thuốc được pha trong dung dịch dextrose 5% ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ nếu bảo quản lạnh 2 - 8°C. Dung dịch pha trong natri clorid 0,9% nếu bảo quản trong tủ lạnh có thể bị tủa. Làm đông lạnh lọ thuốc irinotecan hoặc dung dịch irinotecan đã pha loãng sẽ làm kết tủa thuốc, vì vậy phải tránh đông lạnh.

Đề xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng

Công ty sản xuất

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH
(BIDIPIAR)**

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 056.3846500 - 3846040 * Fax: 056.3846846



Handwritten signature or mark.



Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân
Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch
IRINOTECAN BIDIPHAR 100mg/5ml

Lưu ý:

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Thuốc này chỉ được dùng theo đơn của bác sĩ.
- Thông báo cho dược sĩ hoặc bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. Thành phần hàm lượng của thuốc:

- Hoạt chất: Irinotecan hydroclorid trihydrat.....100 mg
- Tá dược : vừa đủ 01 lọ 5ml

(Tá dược gồm: sorbitol, acid lactic, NaOH, HCl, nước cất pha tiêm)

2. Mô tả sản phẩm: Dung dịch trong, màu vàng nhạt đến vàng.

3. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ x 5ml dung dịch đậm đặc

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Irinotecan trong chế phẩm Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml thuộc nhóm thuốc chống ung thư.

Chế phẩm có thể được dùng cho liệu pháp đơn trị liệu hay trị liệu phối hợp với một hay một vài thuốc khác để điều trị ung thư.

+ Bác sĩ có thể chỉ định phối hợp Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml với **5-fluorouracil (5-FU)** và **acid folinic (leucovorin)** để điều trị cho những bệnh nhân bị ung thư biểu mô đại trực tràng tiến triển.

+ Bác sĩ có thể chỉ định phối hợp Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml với **capecitabin** có hoặc không có **bevacizumab** được chỉ định điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư đại - trực tràng di căn.

+ Bác sĩ có thể chỉ định phối hợp Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml với **cetuximab** để điều trị cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có yếu tố thụ cảm tăng sinh biểu bì (EGFR) – KRAS, người chưa được điều trị ung thư di căn hoặc sau khi điều trị thất bại với irinotecan – bao gồm liệu pháp gây độc tế bào.

+ Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml phối hợp với **5-FU**, **leucovorin** và **bevacizumab** được chỉ định điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn.

Ngoài ra, Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml điều trị các loại ung thư thể đặc khác như: Ung thư nguyên bào thần kinh, ung thư tế bào gan, sarcoma xương, ung thư nguyên bào thận, ung thư mô liên kết, ung thư não, ung thư phổi (tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ), ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Chế phẩm Dung dịch đậm đặc để pha truyền tĩnh mạch Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml được sử dụng theo phác đồ điều trị của bác sĩ cho từng bệnh nhân tùy vào tình trạng bệnh của từng bệnh nhân.

Bệnh nhân cần tuân theo chỉ định của bác sĩ.

Lưu ý:

- Thuốc chỉ được pha truyền tĩnh mạch.
- Chú ý vị trí tiêm truyền, tránh nhiễm khuẩn và vỡ mạch.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không được sử dụng Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml trong các trường hợp sau:

- Mẫn cảm với irinotecan hydroclorid hay bất kỳ thành phần khác của thuốc;
- Khi bị viêm ruột mãn tính và/ hoặc tắc ruột;
- Phụ nữ có thai, cho con bú hoặc những người dự kiến mang thai;
- Bệnh nhân bị bệnh gan nặng;
- Bệnh nhân bị suy tụy nặng;
- Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch;
- Bệnh nhân đang sử dụng các chế phẩm có nguồn gốc từ cây ban xuyên (St John's wort).

7. Tác dụng không mong muốn

Những thuốc như Irinotecan sẽ gây ra các tác dụng không mong muốn.

Các bác sĩ sẽ xem xét và đánh giá nguy cơ của các tác dụng không mong muốn này. Một số tác dụng không mong muốn phải được điều trị **ngay lập tức**.

M.S.D.M

- **Tiêu chảy**

Irinotecan có thể gây tiêu chảy. Có hai loại tiêu chảy: tiêu chảy “sớm” và tiêu chảy “muộn”. Nếu bạn nhận thấy có dấu hiệu tiêu chảy nào đều cần phải báo cho bác sỹ hoặc chuyên viên y tế ngay lập tức. Bác sỹ sẽ đưa ra cách điều trị thích hợp cho bạn.

- Tiêu chảy “sớm”: tiêu chảy xuất hiện dưới 24 giờ sau khi tiêm truyền. Trường hợp tiêu chảy sớm có thể kèm theo những triệu chứng như:

- + Đổ mồ hôi;
- + Ớn lạnh;
- + Đau bụng;
- + Chảy nước mắt;
- + Nghẹt mũi;
- + Rối loạn thị giác;
- + Chóng mặt;
- + Huyết áp thấp;
- + Cảm thấy không khỏe/ yếu sức;
- + Khát nước;
- + Co đồng tử.

Không sử dụng bất kỳ biện pháp điều trị tiêu chảy nào mà bác sỹ chỉ định điều trị tiêu chảy muộn trong trường hợp này.

- Tiêu chảy “muộn”: tiêu chảy xuất hiện quá 24 giờ sau khi tiêm truyền.

Nếu bạn gặp trường hợp tiêu chảy muộn, bạn nên thực hiện ngay và chính xác các chỉ định điều trị tiêu chảy do bác sỹ đưa ra. Nếu không chắc chắn hoặc chưa hiểu rõ các chỉ định, cần hỏi ngay bác sỹ và y tá.

Nên uống ngay lập tức một lượng lớn dịch để bù nước (như nước, soda, đồ uống có ga, canh/ súp hoặc các dung dịch bù nước dạng uống).

Nên báo ngay cho bác sỹ nếu:

- + Có hiện tượng buồn nôn và nôn khi tiêu chảy;
- + Tiêu chảy kèm sốt;
- + Tiếp tục bị tiêu chảy trong 48 giờ sau khi được điều trị.

21

Lưu ý: không nên dùng các biện pháp trị tiêu chảy nào khác ngoài các phương pháp bác sĩ chỉ định mà chỉ sử dụng các biện pháp được hướng dẫn như trên.

- **Giảm bạch cầu**

Irinotecan có thể gây giảm số lượng bạch cầu (các tế bào đóng vai trò quan trọng của hệ miễn dịch). Nó được gọi là triệu chứng giảm bạch cầu trung tính. Bác sĩ sẽ xem xét đề nghị xét nghiệm máu để đánh giá tình trạng bạch cầu của bạn.

Nếu bạn có xuất hiện sốt và tiêu chảy, cần thông báo ngay lập tức cho bác sĩ hoặc y tá để được điều trị thích hợp.

- **Buồn nôn và nôn**

Nếu bạn có xuất hiện buồn nôn và nôn, cần thông báo ngay lập tức cho bác sĩ hoặc y tá.

- **Khó thở**

Nếu bạn cảm thấy thở khó, cần thông báo ngay lập tức cho bác sĩ hoặc y tá.

- **Các tác dụng không mong muốn khác**

Tất cả các thuốc đều có thể gây dị ứng. Nếu bạn từng gặp phải những triệu chứng sau, nên thông báo ngay cho bác sĩ hoặc y tá.

- + Khò khè;
- + Khó thở;
- + Sung;
- + Ngứa hoặc phát ban (đặc biệt trường hợp toàn cơ thể);
- + Mất nước;
- + Các vấn đề về thận;
- + Huyết áp thấp;
- + Các vấn đề về tim;
- + Tắc nghẽn hoặc thủng ruột;
- + Xuất huyết ruột;
- + Viêm ruột;
- + Viêm tụy;
- + Đau dạ dày nặng;
- + Đi ra phân đen hoặc chảy máu;
- + Nôn ra máu;

102
CỘNG
HÒA
C-S-TR
TẾ P
(BI-
Y NH

22

+ Thay đổi kết quả xét nghiệm

Nếu dùng irinotecan với cetuximab, một vài tác dụng không mong muốn liên quan đến sự phối hợp này có thể xảy ra. Tác dụng không mong muốn có thể bao gồm phát mụn ban. Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân nên xem thêm tờ thông tin của cetuximab.

Nếu dùng irinotecan với capecitabin, một vài tác dụng không mong muốn liên quan đến sự phối hợp này có thể xảy ra. Tác dụng không mong muốn có thể bao gồm rất thường gặp là xuất hiện cục máu đông, thường gặp phản ứng dị ứng, đau tim và sốt ở bệnh nhân có tổng bạch cầu thấp. Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân có thể xem thêm tờ thông tin của capecitabin.

Nếu dùng irinotecan với capecitabin và bevacizumab, một vài tác dụng không mong muốn liên quan đến sự phối hợp này có thể xảy ra. Tác dụng không mong muốn bao gồm: tổng bạch cầu thấp, có máu đông, cao huyết áp, đau tim. Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân có thể xem thêm tờ thông tin của capecitabin và bevacizumab.

Các tác dụng không mong muốn khác có thể xảy ra:

- + Rụng lông tóc;
- + Mệt mỏi;
- + Ăn không ngon;
- + Phản ứng dị ứng da nhẹ;
- + Đau dạ dày nhẹ;
- + Co thắt cơ và co giật cơ, có cảm giác râm ran như kiến bò;
- + Táo bón;
- + Viêm nhiễm vùng niêm;
- + Loét miệng;
- + Rối loạn ngôn ngữ tạm thời;
- + Cao huyết áp.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng những thuốc này?

Thông báo cho bác sỹ và chuyên viên y tế nếu bạn đang sử dụng những thuốc khác (kể cả thuốc kê đơn và không kê đơn):

- + Các chế phẩm có nguồn gốc từ cây ban xuyên (St John's Wort).
- + Atazanavir;

595
GTY
PHÂN
HANGTI
INH P
JIPHA
ION-T



- + Natalizumab;
- + Rifampicin;
- + Warfarin;
- + Các vắc xin sống giảm độc lực;
- + Dexamethason;
- + Thuốc nhuận tràng;
- + Thuốc lợi niệu;
- + Thuốc chống co giật (như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin...);
- + Ketoconazol;
- + Ciclosporin hay tacrolimus.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Việc điều trị theo phác đồ và có sự giám sát chặt chẽ của bác sỹ và chuyên viên y tế. Do đó, khả năng quên dùng thuốc là khó xảy ra. Tuy nhiên, nếu bỏ lỡ lần điều trị, bệnh nhân và người nhà bệnh nhân cần phải thông báo ngay cho bác sỹ và chuyên viên y tế để có hướng xử lý phù hợp.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Nơi khô, nhiệt độ 15-30 °C, tránh ánh sáng.

11. Những triệu chứng và dấu hiệu khi dùng thuốc quá liều?

Đã có báo cáo quá liều lên tới xấp xỉ 2 lần liều điều trị, có thể gây tử vong. Các tác dụng phụ đáng kể nhất là giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy nghiêm trọng.

12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

- Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân cần phải thông báo ngay cho bác sỹ và chuyên viên y tế để có hướng xử lý phù hợp.
- Cần có biện pháp hỗ trợ tối đa để ngăn ngừa sự mất nước và để điều trị các biến chứng của nhiễm khuẩn.
- Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu khi dùng quá liều irinotecan.

13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này?

Nếu được chỉ định điều trị với Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml, trước khi điều trị, bệnh nhân và/ hoặc người nhà bệnh nhân cần nói với bác sỹ trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng;



✓

- Bệnh nhân có vấn đề về gan hoặc bị vàng da;
- Bệnh nhân có vấn đề về thận;
- Bệnh nhân bị hen suyễn;
- Bệnh nhân đã từng được chỉ định điều trị hóa trị;
- Bệnh nhân trước đó đã từng có triệu chứng tiêu chảy nặng hoặc sốt sau khi điều trị với chế phẩm chứa irinotecan;
- Bệnh nhân có vấn đề về tim;
- Người hút thuốc lá, bị cao huyết áp hoặc có cholesterol cao vì đây là các yếu tố nguy cơ gây ra các vấn đề tim mạch trong quá trình điều trị với Irinotecan Bidiphar 100mg/ 5ml.
- Bệnh nhân đang sử dụng vắc xin.
- Bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền.
- Nếu bệnh nhân đang dùng thêm thuốc khác, xin xem thêm mục số 8 của tờ thông tin này.
- Thận trọng khi nhận thấy có sự xuất hiện của các triệu chứng của tác dụng không mong muốn, được mô tả trong nội dung trong mục 7.
- Chóng mặt có khả năng xuất hiện trong vòng 24 giờ sau khi tiêm truyền sản phẩm. Do đó không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu các triệu chứng này xảy ra.

14. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn trong quá trình dùng thuốc.

Khi dùng quá liều khuyến cáo.

Khi sử dụng các thuốc được nêu trong mục 8.

Khi cần thận trọng và xin ý kiến bác sỹ trước khi sử dụng như nội dung mục 13.

Khi bệnh nhân là phụ nữ có thai, cho con bú và có ý định có thai.

Khi bệnh nhân là trẻ em.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

15. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng của nhà sản xuất

- Tên: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

- Địa chỉ: 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định

- Biểu tượng nhà sản xuất:



Bidiphar



17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc

TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lỗ Minh Hùng

C.P. H.M.