



Cytotoxic

S616 SX (LOT) / NSX (MFG) / (LOT) (EXP)

50 mg

Sindoxplatin
50mg
Lyophilisate, powder for
solution for infusion
Oxaliplatin 50mg

50 mg

actavis

50 mg

Rx Prescription Drug

Sindoxplatin 50mg

Lyophilisate, powder for
solution for infusion
Oxaliplatin 50mg

Intravenous use
Specification: In house



1 x 50 mg vial

Cytotoxic

Cytotoxic

- For intravenous use after reconstitution and dilution.
- Read the package leaflet before use.
- Keep out of the reach and sight of children
- Pregnant women should avoid handling cytotoxic agents.
- Reconstituted solution must be diluted immediately.
- Do not administer undiluted
- In case of contact with skin or mucous membranes, wash immediately and thoroughly with water.
- One vial contains 50 mg Oxaliplatin.
- 1 ml of reconstituted solution contains 5 mg Oxaliplatin.
- Once diluted, the infusion preparation should be used immediately.
- Indication, Contra-indication, Dosage and Administration, Side-Effect and others: Read the leaflet enclosed carefully.
- Excipients: Lactose.
- Storage: Not above 30° C in the original box.
- SDK:
- DNNK:

AAAC2453
40 x 40 x 80

BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: *ST / N / AS*

Sindoxplatin
 50mg
 Lyophilisate, powder for
 solution for infusion
 Oxaliplatin 50mg

- Dùng đường tĩnh mạch sau khi hoàn nguyên và pha loãng.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay của trẻ em.
- Phụ nữ mang thai nên tránh tiếp xúc với tác nhân gây độc tế bào
- Dung dịch hoàn nguyên phải được pha loãng ngay
- Không được sử dụng nếu chưa pha loãng
- Trường hợp tiếp xúc với da hay màng nhầy, cần rửa ngay và rửa thật kỹ lưỡng với nước.
- Một lọ chứa 50mg Oxaliplatin
- 1ml dung dịch hoàn nguyên chứa 5mg Oxaliplatin
- Sau khi pha loãng, dịch truyền phải được dùng ngay
- Chỉ định, Chống chỉ định, Liều dùng và cách dùng, tác dụng phụ và các triệu chứng khác: Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo bên trong hộp.
- Tá dược: Lactose.
- Bảo quản: Không quá 30°C trong hộp gốc

Sản xuất bởi: ACTAVIS ITALY S.P.A. - Nerviano Sesto
 Viale Pasteur 16, Nerviano, Milano, I 20014, Ý.

actavis

50 mg

Rx Thuốc bán theo đơn

Sindoxplatin 50mg

Bột đông khô để pha dịch truyền.

Oxaliplatin 50mg

Dùng đường tĩnh mạch

Tiêu chuẩn: NSX

1 x lọ 50 mg


Thuốc gây độc tế bào

Thuốc gây độc tế bào



9/84

9/89
(BS1)

| | | |
|--|--|------------------|
| <p>For intravenous use after reconstitution and dilution. Read the package leaflet before use. Once diluted, the infusion preparation should be used immediately.</p> <p></p> <p>Manufactured by: ACTAVIS ITALY S.P.A. - Nerviano Plant (Y) -</p> | <p>Sindoxplatin 50mg Lyophilisate, powder for solution for infusion oxaliplatin 50mg Intravenous use</p> <p>Cytotoxic</p> | <p>50 mg</p> |
| | | <p>EXP:</p> |



8

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.



THÔNG TIN KÊ TOA

Bột đông khô pha dịch truyền
SINDOXPLATIN
50MG & 100MG

1. **TÊN THUỐC**

Sindoxplatin 50mg
Sindoxplatin 100mg

2. **THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG**

1ml dung dịch truyền hoàn nguyên chứa 5mg oxaliplatin.
Lọ 50mg: Mỗi lọ chứa 50mg oxaliplatin để hoàn nguyên trong 10ml dung môi.
Lọ 100mg: Mỗi lọ chứa 100mg oxaliplatin để hoàn nguyên trong 20 ml dung môi.
Danh sách tá dược đầy đủ xem trong phần 6.1.

3. **DẠNG BÀO CHẾ**

Bột đông khô để pha dịch truyền.
Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

4. **THÔNG TIN LÂM SÀNG**

4.1 **Chỉ định điều trị**

Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil (5-FU) và axit folinic (FA) được chỉ định trong:
- Điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III (Duke's C) sau khi phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát.
- Điều trị ung thư đại - trực tràng di căn.

4.2 **Liều dùng và cách dùng**

Việc chuẩn bị dung dịch tiêm chứa các thuốc gây độc tế bào cần được thực hiện bởi chuyên gia có kiến thức chuyên môn về thuốc được sử dụng, trong điều kiện bảo đảm 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. Điều đó đòi hỏi phải có một khu vực dành riêng cho mục đích này. Cấm hút thuốc lá, ăn uống trong khu vực này.

Liều lượng

Chỉ dùng cho người trưởng thành.

Liều lượng khuyến cáo đối với oxaliplatin trong điều trị bổ sung là 85mg/m² nhắc lại theo đường tĩnh mạch cứ mỗi hai tuần trong 12 liệu trình (6 tháng).

Liều lượng khuyến cáo đối với oxaliplatin trong điều trị ung thư đại - trực tràng di căn là 85mg/m² nhắc lại theo đường tĩnh mạch cứ mỗi 2 tuần.

Liều lượng cần được điều chỉnh căn cứ theo khả năng dung nạp (xem trong phần 4.4).

Oxaliplatin nên được sử dụng trước các thuốc fluoropyrimidine – tức là 5 fluorouracil (5 FU).

Oxaliplatin được sử dụng ở dạng truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 2 đến 6 giờ trong thể tích từ 250 đến 500ml dung dịch glucoza 5% (50mg/ml) để đạt tới nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2mg/ml đến 0,70mg/ml; 0,70mg/ml là nồng độ cao nhất trong thực tiễn lâm sàng đối với liều lượng oxaliplatin 85mg/m².

Oxaliplatin chủ yếu được sử dụng kết hợp với truyền liên tục 5-fluorouracil. Đối với liệu trình điều trị cứ mỗi hai tuần, sử dụng các phác đồ 5-fluorouracil kết hợp tiêm bolus và truyền liên tục.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Oxaliplatin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy thận nặng (Xem trong phần 4.3).

Ở bệnh nhân bị suy thận vừa, việc điều trị có thể được khởi đầu ở mức liều lượng khuyến cáo thông thường (xem trong phần 4.4). Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nhẹ.

Suy gan

Trong một nghiên cứu pha I bao gồm những bệnh nhân xuất hiện các rối loạn gan - mật với mức độ suy yếu chức năng gan, tần số và độ trầm trọng khác nhau liên quan đến tình trạng bệnh nặng dần lên và các xét nghiệm chức năng gan tổn thương ở mức cơ bản. Không cần điều chỉnh liều lượng đối với những bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan không bình thường trong quá trình tiến triển lâm sàng.

Bệnh nhân cao tuổi

Không thấy có sự gia tăng về độc tính nặng khi chỉ dùng duy nhất oxaliplatin hoặc dùng kết hợp với 5-fluorouracil ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Do đó, không cần bất kỳ một sự điều chỉnh liều lượng đặc biệt nào đối với bệnh nhân cao tuổi.

Cách dùng

Oxaliplatin được sử dụng bằng cách truyền tĩnh mạch.

Không cần bù nước khi sử dụng oxaliplatin.

Oxaliplatin pha loãng trong thể tích từ 250 đến 500ml dung dịch glucoza 5% (50mg/ml) để đạt tới nồng độ không thấp hơn 0,2mg/ml phải được truyền theo đường tĩnh mạch ngoại vi hoặc đường tĩnh mạch trung tâm trong thời gian từ 2 đến 6 giờ. Việc truyền oxaliplatin phải luôn tiến hành trước khi dùng 5-fluorouracil.

Trong trường hợp bị thoát mạch, cần phải ngừng sử dụng ngay lập tức.

Hướng dẫn sử dụng

Oxaliplatin cần phải được hoàn nguyên và tiếp tục pha loãng trước khi sử dụng. Chỉ những dung dịch pha loãng theo khuyến cáo mới được sử dụng để hoàn nguyên và pha loãng thuốc đông khô. (Xem trong phần 6.6).

4.3 Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc tá dược.
- Thời kỳ cho con bú.
- Triệt tủy trước khi bắt đầu đợt điều trị đầu tiên, căn cứ vào bạch cầu trung tính cơ bản $<2 \times 10^9/l$ và/hoặc số lượng tiểu cầu $<100 \times 10^9/l$.
- Bệnh thần kinh ngoại biên để bị suy giảm chức năng trước đợt điều trị đầu tiên.
- Suy giảm chức năng thận trầm trọng (độ thanh thải creatinine dưới 30ml/phút).

4.4 Những cảnh báo và đề phòng đặc biệt khi sử dụng

Chỉ sử dụng oxaliplatin trong các chuyên khoa ung thư và nên được sử dụng dưới sự giám sát của chuyên gia có kinh nghiệm về ung thư.

Do thông tin còn hạn chế về độ an toàn ở bệnh nhân bị suy chức năng thận vừa phải, nên việc sử dụng chỉ được cân nhắc sau khi có đánh giá thích hợp về lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân.

Trong trường hợp này, chức năng thận cần phải được giám sát chặt chẽ và liều lượng được điều chỉnh theo độc tính.

Bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng với các hợp chất platin cần được giám sát về các triệu chứng dị ứng. Trong trường hợp phản ứng dạng phản vệ với oxaliplatin, cần phải ngừng truyền ngay và tiến hành điều trị triệu chứng phù hợp. Chống chỉ định dùng thử lại oxaliplatin.

Trong trường hợp thoát mạch oxaliplatin, cần phải dừng truyền ngay lập tức và tiến hành điều trị triệu chứng tại chỗ thông thường.

Độc tính với thần kinh của oxaliplatin cần phải được giám sát một cách cẩn thận, nhất là trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc khác có độc tính với thần kinh đặc trưng. Cần tiến hành kiểm tra về thần kinh trước mỗi lần sử dụng và định kỳ sau đó.

Đối với những bệnh nhân xuất hiện rối loạn cảm giác họng hầu cấp (xem trong phần 4.8), trong thời gian truyền hoặc trong vòng một vài giờ sau phác đồ truyền 2 giờ, việc truyền oxaliplatin tiếp theo nên được sử dụng sau 6 giờ.

Nếu các triệu chứng thần kinh (dị cảm, rối loạn cảm giác) xuất hiện, việc điều chỉnh liều lượng oxaliplatin khuyến cáo dưới đây phải dựa vào khoảng thời gian và mức độ trầm trọng của các triệu chứng này:

- Nếu các triệu chứng kéo dài trên 7 ngày và gây khó chịu, liều lượng oxaliplatin tiếp theo cần được giảm từ 85 xuống 65mg/m² (điều trị di căn) hoặc xuống 75mg/m² (điều trị hỗ trợ).
- Nếu dị cảm không làm suy giảm chức năng kéo dài cho tới liệu trình tiếp theo, liều lượng oxaliplatin tiếp theo cần được giảm từ 85 xuống 65mg/m² (điều trị di căn) hoặc xuống 75mg/m² (điều trị hỗ trợ).
- Nếu dị cảm gây suy giảm chức năng kéo dài cho tới liệu trình tiếp theo, cần phải ngừng sử dụng oxaliplatin.



- Nếu như các triệu chứng này cải thiện tốt lên sau khi ngừng điều trị bằng oxaliplatin, có thể xem xét việc bắt đầu sử dụng lại liệu pháp điều trị.

Cần phải thông báo cho bệnh nhân biết về khả năng xảy ra các triệu chứng dai dẳng của bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên sau khi kết thúc điều trị. Các dị cảm nhẹ tại chỗ hoặc các dị cảm có thể ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng có thể tiếp tục tồn tại cho tới 3 năm sau khi ngừng điều trị trong điều trị hỗ trợ.

Độc tính với dạ dày - ruột, biểu hiện buồn nôn và nôn, cần bảo đảm sử dụng liệu pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị chống nôn (xem trong phần 4.8.).

Mất nước, liệt ruột, tắc ruột, giảm kali huyết, nhiễm toan chuyển hóa và suy thận có thể là do tiêu chảy nặng/nôn nhiều gây ra khi sử dụng kết hợp oxaliplatin với 5-fluorouracil.

Nếu độc tính về huyết học xuất hiện (bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/l$ hoặc tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$), cần phải hoãn sử dụng đợt điều trị tiếp theo cho tới khi nào các trị số huyết học trở về mức có thể chấp nhận được. Cần tiến hành xét nghiệm công thức máu với bạch cầu riêng biệt trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi một đợt điều trị tiếp theo.

Bệnh nhân cần được thông báo đầy đủ về nguy cơ tiêu chảy/nôn, viêm niêm mạc/viêm miệng và giảm bạch cầu trung tính sau khi sử dụng oxaliplatin và 5-fluorouracil để bệnh nhân có thể tiếp xúc ngay với bác sỹ lâm sàng điều trị của họ để quản lý thích hợp. Nếu như viêm niêm mạc/viêm miệng xuất hiện có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, liệu pháp điều trị tiếp theo cần phải trì hoãn cho tới khi viêm niêm mạc/viêm miệng phục hồi tới độ 1 hoặc thấp hơn và/hoặc cho tới khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Trong trường hợp oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil (có hoặc không có axit folinic), cần áp dụng điều chỉnh liều lượng thông thường đối với các độc tính liên quan đến 5-fluorouracil.

Nếu xuất hiện tiêu chảy độ 4, giảm bạch cầu trung tính độ 3-4 (bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/l$), giảm tiểu cầu độ 3-4 (tiểu cầu $< 50 \times 10^9/l$), thì liều lượng của oxaliplatin cần được giảm từ 85 xuống 65mg/m² (điều trị di căn) hoặc xuống 75mg/m² (điều trị hỗ trợ), ngoài việc giảm liều lượng 5-fluorouracil.

Trong trường hợp xuất hiện các triệu chứng hô hấp không xác định được chẳng hạn như ho khan, khó thở, ran nổ hoặc các thâm nhiễm phổi trên phim, cần phải ngừng sử dụng oxaliplatin cho tới khi các nghiên cứu thêm về phổi loại trừ được bệnh phổi mô kẽ hoặc xơ phổi (xem trong phần 4.8).

Trong trường hợp các kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa mà hiển nhiên không xuất phát từ các di căn ở gan, rất hiếm trường hợp về rối loạn mạch máu gan gây ra bởi thuốc cần phải được xem xét.

Sử dụng ở phụ nữ có thai, xem phần 4.6.

Tính độc hại đối với gen di truyền đã được quan sát đối với oxaliplatin trong các nghiên cứu tiền lâm sàng. Do đó, những bệnh nhân nam điều trị bằng oxaliplatin được khuyến không nên có con trong thời gian điều trị và sau kết thúc điều trị 6 tháng và được khuyến nên đi bảo quản tinh trùng trước khi điều trị, vì oxaliplatin có thể gây vô sinh không phục hồi được.

Phụ nữ không nên có thai trong khi điều trị bằng oxaliplatin và phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị (xem trong phần 4.6).

4.5 Tương tác thuốc và các dạng tương tác

Ở những bệnh nhân đã tiếp nhận oxaliplatin liều đơn 85mg/m², ngay trước khi sử dụng 5-fluorouracil, không quan sát thấy có sự thay đổi nào về mức độ tiếp xúc với 5-fluorouracil.

In vitro, đã quan sát thấy sự thay thế không đáng kể oxaliplatin liên kết với các protein huyết tương bởi các thuốc sau: erythromycin, các salixylat, granisetron, paclitaxel, và natri valproat.

4.6 Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Cho đến nay, chưa có thông tin về tính an toàn khi sử dụng ở phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính đối với sinh sản đã được quan sát thấy. Do đó, oxaliplatin không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai và dùng cho phụ nữ có khả năng sinh đẻ mà không áp dụng các biện pháp tránh thai.

Việc sử dụng oxaliplatin chỉ nên được xem xét sau khi đã đánh giá một cách thích hợp về nguy cơ đối với thai nhi và với sự đồng ý của bệnh nhân.

Các biện pháp tránh thai thích hợp cần phải được thực hiện trong thời gian điều trị và sau khi ngừng điều trị trong thời gian 4 tháng đối với phụ nữ và 6 tháng đối với nam giới.

Vấn đề bài tiết vào sữa còn chưa được nghiên cứu. Chống chỉ định nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian điều trị bằng oxaliplatin.

Oxaliplatin có thể gây vô sinh (xem trong phần 4.4).

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào được tiến hành về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, điều trị bằng oxaliplatin dẫn đến tăng nguy cơ về hoa mắt chóng mặt, buồn nôn và nôn, và các triệu chứng thần kinh khác ảnh hưởng tới dáng đi và khả năng thăng bằng có thể ảnh hưởng ít hoặc vừa lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Hầu hết các tác dụng phụ thường gặp nhất của oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil/axit folinic (5-FU/FA) là đối với dạ dày – ruột (tiêu chảy, buồn nôn, nôn và viêm niêm mạc), huyết học (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu) và thần kinh (bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên cấp tính và tích lũy liều lượng). Nói chung, các tác dụng phụ này thường gặp hơn và nặng hơn trong trường hợp sử dụng kết hợp oxaliplatin và 5-FU/FA so với chỉ sử dụng duy nhất 5-FU/FA.

Tần số xuất hiện nêu trong bảng dưới đây thu được từ các thử nghiệm lâm sàng trong điều trị di căn và điều trị hỗ trợ (lần lượt gồm 416 và 1108 bệnh nhân theo các nhánh điều trị oxaliplatin + 5-FU/FA) và từ kinh nghiệm sau tiếp thị.

Tần số xuất hiện trong bảng này được xác định theo qui ước sau: rất phổ biến (>1/10), phổ biến (> 1/100, <1/10), ít gặp (> 1/1000, ≤ 1/100), hiếm gặp (> 1/10000, ≤ 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000) không phát hiện (không thể ước tính từ dữ liệu thu được).

Rất phổ biến:

Nhiễm trùng, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm lymphô bào, chán ăn, tăng glucoza huyết, giảm kali huyết, giảm natri huyết, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn cảm giác, loạn vị giác, đau đầu, khó thở, ho, chảy máu cam, buồn nôn, tiêu chảy, nôn, viêm miệng/viêm niêm mạc, đau bụng, táo bón, rối loạn trên da, rụng lông tóc, đau lưng, mệt mỏi, sốt, suy nhược, đau, phản ứng tại vị trí tiêm, tăng men gan, tăng phosphataza kiềm trong máu, tăng bilirubin trong máu, tăng lactate dehydrogenaza trong máu, tăng cân (điều trị hỗ trợ)

Phổ biến:

Viêm mũi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính gây sốt, mất nước, trầm cảm, mất ngủ, hoa mắt chóng mặt, viêm dây thần kinh vận động, kích thích màng não, viêm kết mạc, rối loạn thị giác, xuất huyết, chứng đờ ỉu, huyết khối tĩnh mạch sâu, nấc cục, nghẽn mạch phổi, rối loạn tiêu hóa, hồi lưu dạ dày – thực quản, xuất huyết trực tràng, da tróc mảng (tức là hội chứng tay chân), ban đỏ, ban, tăng tiết mồ hôi, rối loạn móng, đau khớp, đau xương, huyết niệu, tiểu tiện khó, tiểu tiện nhiều lần, đau ngực, rối loạn về máu, tăng creatinine, giảm cân (điều trị di căn).

Ít gặp:

Nhiễm toan chuyển hóa, kích động, độc tính đối với cơ quan thính giác, liệt ruột, tắc ruột

Hiếm gặp:

Giảm tiểu cầu miễn dịch dị ứng, thiếu máu tan máu, loạn vận ngôn, giảm thị lực tạm thời, rối loạn thị trường, viêm dây thần kinh thị giác, cảm điếc, bệnh phổi mô kẽ, xơ phổi

Rất hiếm:

Các rối loạn về gan – mật: Hội chứng tắc xoang tĩnh mạch gan, còn được gọi là bệnh tắc tĩnh mạch gan, hoặc các biểu hiện bệnh lý liên quan đến rối loạn gan kiểu như vậy, bao gồm bệnh lý ứ máu gan, tăng sản thể nốt tái tạo, xơ hóa quanh xoang. Các biểu hiện lâm sàng có thể có tăng áp lực tĩnh mạch cửa và/hoặc tăng các men transaminaza

Các rối loạn về thận và tiết niệu: bệnh kẽ ống thận cấp tính dẫn đến suy thận cấp.

Độc tính về huyết học:

Tỷ lệ mắc tính theo bệnh nhân (%), theo cấp độ

| Oxaliplatin và 5-FU/FA 85mg/m ² | Điều trị di căn | | | Điều trị hỗ trợ | | |
|---|-----------------|------|------|-----------------|------|------|
| | Mọi cấp độ | Độ 3 | Độ 4 | Mọi cấp độ | Độ 3 | Độ 4 |
| Cứ mỗi 2 tuần | | | | | | |
| 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 |
| Giảm bạch cầu trung tính gây sốt | 5,0 | 3,6 | 1,4 | 0,7 | 0,7 | 0,0 |

AT
HỒ
DIỆ
NH
I MI

| | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính | 1,1 | 0,7 | 0,4 | 1,1 | 0,6 | 0,4 |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Độc tính với tiêu hóa:

Tỷ lệ mắc tính theo bệnh nhân (%), theo cấp độ

| Oxaliplatin và 5-FU/FA 85mg/m ² | Điều trị di căn | | | Điều trị hỗ trợ | | |
|---|-----------------|------|------|-----------------|------|------|
| | Mọi cấp độ | Độ 3 | Độ 4 | Mọi cấp độ | Độ 3 | Độ 4 |
| Cứ mỗi 2 tuần | | | | | | |
| 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 |

Dự phòng và/hoặc điều trị bằng các thuốc chống nôn hiệu quả được chỉ định.

Mất nước, liệt ruột, tắc ruột, giảm kali huyết, nhiễm toan chuyển hóa và suy thận có thể do tiêu chảy nặng/nôn nhiều gây ra, đặc biệt là khi sử dụng kết hợp oxaliplatin với 5-fluorouracil (xem trong phần 4.4).

Hệ thần kinh:

Độc tính giới hạn liều dùng của oxaliplatin là đối với thần kinh. Độc tính này có liên quan đến bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên với đặc trưng là rối loạn cảm giác và/hoặc dị cảm ở các đầu chi có hoặc không có chuột rút, thường xuất hiện do lạnh gây ra. Các triệu chứng này gặp tới 95% số bệnh nhân được điều trị. Thông thường, các triệu chứng này thoái lui dần giữa các đợt điều trị, nhưng thời gian kéo dài triệu chứng tăng lên theo số liệu trình điều trị.

Sự bắt đầu của triệu chứng đau và/hoặc rối loạn chức năng, tùy thuộc vào thời gian kéo dài của các triệu chứng, là các chỉ định để điều chỉnh liều lượng, hoặc thậm chí là ngừng điều trị (xem trong phần 4.4).

Rối loạn chức năng này gồm các khó khăn trong việc thực hiện các động tác tinh vi và là hậu quả có thể của suy giảm cảm giác. Tần suất nguy cơ xuất hiện các triệu chứng dai dẳng đối với tích lũy liều lượng 850mg/m² (10 liệu trình) xấp xỉ vào khoảng 10% và 20% đối với tích lũy liều lượng 1020mg/m² (12 liệu trình).

Trong phần lớn các trường hợp, các dấu hiệu và các triệu chứng về thần kinh được cải thiện tốt lên hoặc phục hồi hoàn toàn khi ngừng điều trị. Trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, sau khi ngừng điều trị 6 tháng, có tới 87% số bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc chỉ còn rất nhẹ. Sau thời gian 3 năm theo dõi, khoảng 3% số bệnh nhân biểu hiện các dị cảm tại chỗ dai dẳng với cường độ nhẹ (2,3%) hoặc biểu hiện các dị cảm có thể làm ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng (0,5%).

Các biểu hiện thần kinh cảm giác cấp (xem trong phần 5.3) đã được thông báo. Các biểu hiện này khởi phát trong vòng vài giờ sử dụng và thường xuất hiện khi tiếp xúc với lạnh. Các biểu hiện này có thể biểu hiện ở dạng dị cảm, rối loạn cảm giác và giảm cảm giác tạm thời hoặc ở dạng hội chứng rối loạn cảm giác họng-thanh quản cấp. Hội chứng rối loạn cảm giác họng-thanh quản cấp này, với tỷ lệ mắc được lượng tính vào khoảng từ 1% đến 2%, đặc trưng bởi các cảm giác chủ quan về khó nuốt hoặc khó thở/cảm thấy ngột ngạt, không có bất cứ bằng chứng khách quan nào về suy hô hấp cấp (không có biểu hiện tím tái hoặc giảm oxy huyết) hoặc về co thắt thanh quản hoặc có thắt phế quản (không có tiếng thở rít hoặc thờ khò khè). Mặc dù các thuốc kháng histamine và các thuốc giãn phế quản đã được sử dụng trong các trường hợp như vậy, song thường thì các triệu chứng rất nhanh chóng đảo ngược thậm chí ngay cả khi không cần điều trị. Việc kéo dài thời gian truyền sẽ giúp làm giảm tỷ lệ bị hội chứng này (xem trong phần 4.4). Đôi khi quan sát thấy các triệu chứng khác bao gồm các rối loạn co giật hàm/co cứng cơ/co cơ không tự chủ/giật cơ/giật rung cơ, điều phối bất thường/dáng đi bất thường/mất điều hòa/rối loạn thăng bằng, căng họng hoặc ngực/chèn ép/khó ở/đau. Ngoài ra, các rối loạn chức năng thần kinh sọ não có thể kết hợp hoặc cũng có thể xuất hiện dưới dạng riêng biệt chẳng hạn như sụp mi, song thị, mất tiếng/khó phát âm/giọng khàn, đôi khi được mô tả là liệt dây thanh âm, cảm giác bất thường ở lưỡi hoặc loạn vận ngôn, đôi khi được mô tả là chứng mất ngôn ngữ, đau dây thần kinh sinh ba/đau mặt/đau mắt, giảm thị lực, rối loạn thị trường.

Các triệu chứng thần kinh khác chẳng hạn như loạn vận ngôn, mất phản xạ gân sâu và dấu hiệu Lhermitte đã được ghi nhận trong điều trị bằng oxaliplatin. Các trường hợp viêm dây thần kinh thị giác riêng biệt đã được ghi nhận.

Các phản ứng dị ứng: Tỷ lệ mắc tính theo bệnh nhân (%), theo cấp độ

| Oxaliplatin và 5-FU/FA 85mg/m ² | Điều trị di căn | | | Điều trị hỗ trợ | | |
|---|-----------------|------|------|-----------------|------|------|
| | Mọi cấp độ | Độ 3 | Độ 4 | Mọi cấp độ | Độ 3 | Độ 4 |
| Các phản ứng dị ứng / Dị ứng | 9,1 | 1 | < 1 | 10,3 | 2,3 | 0,6 |

4.9 Quá liều

Không có thuốc giải độc đã biết nào đối với oxaliplatin. Trong trường hợp quá liều, các tác dụng phụ có thể trầm trọng hơn. Cần phải tiến hành giảm sát các thông số huyết học và điều trị triệu chứng.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược học trị liệu: Các thuốc chống ung thư khác, các hợp chất platin.

Mã ATC : L01XA 03

Oxaliplatin là thuốc chống ung thư thuộc loại hợp chất có gốc platin mới trong đó nguyên tử platin được tạo phức với 1,2-diaminocyclohexan ("DACH") và nhóm oxalat.

Oxaliplatin là chất đồng phân đối ảnh đơn, Cis-[oxalato(trans-1,2- DACH) platin].

Oxaliplatin thể hiện một phổ rộng với cả hoạt tính gây độc tế bào in vitro và hoạt tính chống khối u in vivo trong nhiều hệ thống khối u mẫu bao gồm các mẫu ung thư đại - trực tràng của người. Oxaliplatin cũng thể hiện hoạt tính in vitro và in vivo ở nhiều mẫu kháng cisplatin khác nhau.

Hoạt tính gây độc tế bào đồng vận hợp lực đã được quan sát khi kết hợp với 5-fluorouracil cả in vitro và in vivo.

Mặc dù còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, song các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của oxaliplatin cho thấy rằng, các dẫn xuất dạng nước thu được nhờ sự chuyển dạng sinh học của oxaliplatin tương tác với ADN để tạo ra cả liên kết ngang liên sợi và trong sợi, làm phá hủy sự tổng hợp ADN dẫn đến các tác dụng gây độc tế bào và chống khối u.

5.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của từng hợp chất hoạt tính riêng biệt còn chưa được xác định. Dược động học của platin có khả năng siêu lọc, là một hỗn hợp gồm tất cả các loại platin không liên kết, có hoạt tính và không có hoạt tính, sau khi truyền oxaliplatin liều trình 2 giờ với liều lượng 130mg/m² cứ mỗi ba tuần năm, từ 1 đến 5 liều trình và oxaliplatin với liều lượng 85mg/m² cứ mỗi hai tuần, từ 1 đến 3 liều trình là như dưới đây:

Tóm tắt các đánh giá thông số dược động học của platin bằng chất siêu lọc theo đa liều Oxaliplatin với liều lượng 85mg/m² cứ mỗi hai tuần hoặc với liều lượng 130mg/m² cứ mỗi 3 tuần

| Liều lượng | Cmax | AUC0-48 | AUC | t1/2α | t1/2β | t1/2γ | Vss | CL |
|------------------------------------|-------|-----------|-----------|-------|-------|-------|-----|-------|
| | µg/mL | µg.giờ/mL | µg.giờ/mL | Giờ | Giờ | Giờ | L | L/giờ |
| 85mg/m ² Trung bình | 0,814 | 4,19 | 4,68 | 0,43 | 16,8 | 391 | 440 | 17,4 |
| Độ lệch chuẩn | 0,193 | 0,647 | 1,40 | 0,35 | 5,74 | 406 | 199 | 6,35 |
| 130mg/m ² Trung bình | 1,21 | 8,20 | 11,9 | 0,28 | 16,3 | 273 | 582 | 10,1 |
| Độ lệch chuẩn | 0,10 | 2,40 | 4,60 | 0,06 | 2,90 | 19,0 | 261 | 3,07 |

Các giá trị AUC₀₋₄₈ và C_{max} trung bình được xác định ở liều trình 3 (85mg/m²) hoặc liều trình 5 (130mg/m²).

Các giá trị AUC, V_{ss}, CL, và CLR₀₋₄₈ trung bình được xác định ở liều trình 1.

Các giá trị C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} và CL được xác định bằng phân tích không ngắn.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, và t_{1/2γ}, được xác định bằng phân tích có ngắn (các liều trình kết hợp 1-3).

Tại thời điểm kết thúc liều trình truyền 2 giờ, 15% platin sử dụng có mặt trong tuần hoàn hệ thống, 85% còn lại được phân bố nhanh chóng vào các mô hoặc được thải trừ ra ngoài theo nước tiểu. Việc liên kết không đảo ngược với hồng cầu và huyết tương, dẫn đến các chu kỳ bán hủy trong các chất nền cơ bản, các chất nền này ở sát gần chất luân chuyển tự nhiên của hồng cầu và albumin huyết thanh. Không quan sát thấy có sự tích lũy chất siêu lọc trong huyết tương sau khi sử dụng liều lượng 85mg/m² cứ mỗi hai tuần hoặc 130mg/m² cứ mỗi 3 tuần và trạng thái ổn định được đạt tới bằng liều trình 1 trong chất nền cơ bản này. Khả năng thay đổi giữa các đối tượng và bên trong đối tượng thường là thấp.

Khả năng chuyển dạng sinh học in vitro được cho là kết quả của sự thoái biến không enzym và chưa thấy có bằng chứng nào về sự chuyển hóa qua trung gian cytochrome P450 của vòng diaminocyclohexan (DACH).

Oxaliplatin trải qua quá trình chuyển dạng sinh học trải rộng trong bệnh nhân và không còn thuốc nguyên dạng nào có thể được phát hiện trong siêu lọc huyết tương tại thời điểm kết thúc liều trình truyền 2 giờ. Một số sản phẩm chuyển dạng sinh học gây độc tế bào bao gồm các loại monochloro-, dichloro- và diaquo-DACH platin đã được nhận diện trong hệ thống tuần hoàn cùng với nhiều chất liên hợp không hoạt tính tại các thời điểm sau đó.

Platin chủ yếu được bài tiết ra ngoài theo nước tiểu, với khả năng thanh thải cơ bản trong thời gian 48 giờ sau khi sử dụng.

Vào ngày thứ 5, khoảng 54% tổng liều được thu hồi trong nước tiểu và < 3% trong phân.

Khả năng thanh thải giảm đáng kể từ 17,6 ± 2,18L/giờ xuống còn 9,95 ± 1,91L/giờ được quan sát thấy trong trường hợp suy thận cùng với sự suy giảm về thể tích phân bố có ý nghĩa về thống kê từ 330 ± 40,9 xuống còn 241 ± 36,1L. Ảnh hưởng của suy thận nặng lên khả năng thanh thải platin không được đánh giá.

6. CÁC ĐẶC TÍNH THUỐC

6.1 Tá dược: Lactosa monohydrat

6.2 Tương kỵ

Thuốc này không nên pha lẫn với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc được nêu trong phần 6.6. Oxaliplatin có thể được sử dụng đồng thời với axit folinic (FA) thông qua đường truyền chữ Y.

Không được pha lẫn với các sản phẩm thuốc hoặc các dung dịch thuốc dạng kiềm, cụ thể là các chế phẩm 5-fluorouracil, axit folinic có chứa trometamol ở dạng tá dược và các muối trometamol của các hoạt chất khác. Các sản phẩm thuốc hoặc dung dịch thuốc dạng kiềm sẽ gây ra tác động bất lợi đối với tính ổn định của oxaliplatin (xem trong phần 6.6).

Không được hoàn nguyên hoặc pha loãng để truyền bằng nước muối hoặc các dung dịch khác có chứa các ion clorua (bao gồm canxi, kali hoặc natri clorua).

Không được pha lẫn với các thuốc khác trong cùng một túi dịch truyền hoặc cùng một đường truyền (xem trong phần 6.6)

Không sử dụng trang thiết bị tiêm có chứa nhôm.

6.3 Hạn dùng

Sản phẩm thuốc ở dạng đóng gói để bán: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch hoàn nguyên trong lọ ban đầu: Dung dịch hoàn nguyên cần phải được pha loãng ngay lập tức.

Chế phẩm truyền:

Tính ổn định về hóa, lý trong chỉ định sử dụng đã được chứng minh nằm trong khoảng 24 giờ ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C. Theo quan điểm về vi sinh học thì chế phẩm truyền nên dùng ngay sau khi pha loãng. Nếu không thể dùng ngay, người sử dụng chịu trách nhiệm về thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng trong thời gian không quá 24 giờ ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C, trừ khi việc pha loãng đã được thực hiện trong điều kiện bảo đảm vô khuẩn.

6.4 Các thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Sản phẩm thuốc được đóng gói để bán: Bảo quản không quá 30°C trong bao bì gốc.

Các điều kiện bảo quản sản phẩm thuốc đã hoàn nguyên và pha loãng, xem trong phần 6.3.

Đặc điểm và dung lượng của lọ chứa

Lọ thủy tinh (loại 1) có nắp chặn cao su bromobutylic và một nắp bật bằng kim loại (bằng nhôm) với một đĩa nhựa polypropylene.

Lọ thuốc được đóng gói có hoặc không có một lớp nhựa bọc bảo vệ.

Kích cỡ đóng gói:

Lọ 1 x 50mg

Lọ 1 x 100mg

6.6 Cảnh báo đặc biệt khi loại bỏ và xử lý khác

Cũng như các hợp chất tiềm ẩn độc tính khác, cần hết sức thận trọng khi xử lý và chuẩn bị các dung dịch oxaliplatin.

Hướng dẫn xử lý

Các nhân viên y tế khi xử lý thuốc gây độc tế bào phải hết sức thận trọng để bảo đảm bảo vệ cho người xử lý và môi trường xung quanh mình.

Việc chuẩn bị dung dịch tiêm chứa các thuốc gây độc tế bào cần được thực hiện bởi chuyên gia có kiến thức chuyên môn về thuốc được sử dụng, trong điều kiện bảo đảm 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. Điều đó đòi hỏi phải có một khu vực dành riêng cho mục đích này. Cấm hút thuốc lá, ăn uống trong khu vực này.

Nhân viên cần được cung cấp các vật liệu xử lý thích hợp, đặc biệt là áo chuyên dụng có tay dài, khẩu trang bảo vệ, mũ, kính bảo hộ, găng tay vô khuẩn dùng một lần, các tấm che bảo vệ khu vực thao tác, các đồ chứa và túi đựng đồ thải bỏ.

Các chất bài tiết và chất nôn cần phải được xử lý thận trọng.

Phụ nữ có thai được cảnh báo tránh tiếp xúc, xử lý các thuốc gây độc tế bào.

Bất kỳ đồ chứa nào bị gãy vỡ cần phải được xử lý một cách thận trọng và được xem như là chất thải ô nhiễm. Chất thải ô nhiễm cần được đốt trong các đồ chứa cứng được đánh dấu thích hợp bên ngoài. Xem trong chương "Loại bỏ" dưới đây.

Nếu bột oxaliplatin, dung dịch hoàn nguyên hoặc dung dịch truyền tiếp xúc với da, cần phải rửa sạch bằng nước ngay lập tức.

Nếu bột oxaliplatin, dung dịch hoàn nguyên hoặc dung dịch truyền tiếp xúc với các màng niêm mạc, cần phải rửa sạch bằng nước ngay lập tức.

Các thận trọng đặc biệt khi sử dụng

- **Không** sử dụng trang thiết bị, dụng cụ tiêm có chứa nhôm.

- **Không** sử dụng thuốc khi chưa pha loãng.

- **Chỉ sử dụng** duy nhất dung dịch truyền glucoza 5% (50mg/ml) làm dung dịch pha loãng. Không được hoàn nguyên hoặc pha loãng để truyền bằng các dung dịch có chứa natri clorua hoặc clorua.

- **Không** pha lẫn với bất kỳ thuốc nào khác trong cùng túi truyền hoặc sử dụng đồng thời bằng cùng một đường truyền.

- **Không** pha lẫn với các thuốc hoặc các dung dịch dạng kiềm, cụ thể là các chế phẩm 5 fluorouracil, axit folinic có chứa trometamol ở dạng tá dược và các muối trometamol của các hoạt chất khác. Các thuốc hoặc dung dịch dạng kiềm sẽ gây ảnh hưởng bất lợi đến tính ổn định của oxaliplatin.

Hướng dẫn sử dụng với axit folinic (FA) (ở dạng canxi folinat hoặc dinatri folinat)

Oxaliplatin 85mg/m² truyền tĩnh mạch trong thể tích dung dịch từ 250 đến 500ml glucoza 5% (50mg/ml) được sử dụng đồng thời với axit folinic (FA) truyền tĩnh mạch trong dung dịch glucoza 5%, trong thời gian từ 2 đến 6 giờ, sử dụng đường truyền chữ Y đặt ngay trước vị trí truyền.

Hai sản phẩm thuốc này không được kết hợp trong cùng một túi dịch truyền. Axit folinic (FA) không được chứa trometamol ở dạng tá dược và chỉ được pha loãng nhờ sử dụng dung dịch glucoza đẳng trương 5%, không bao giờ được pha bằng các dung dịch kiềm hoặc natri clorua hoặc các dung dịch có chứa clorua.

Hướng dẫn sử dụng với 5 fluorouracil (5 FU)

Oxaliplatin được sử dụng trước các thuốc fluoropyrimidin – tức là 5 fluorouracil (5 FU).

Sau khi sử dụng oxaliplatin, hãy làm sạch đường truyền và sau đó mới sử dụng 5 fluorouracil (5 FU).

Để có thêm thông tin về các sản phẩm thuốc kết hợp với oxaliplatin, xem phần tóm tắt các đặc tính sản phẩm của nhà sản xuất tương ứng.

Bất kỳ dung dịch đã hoàn nguyên nào có biểu hiện kết tủa đều không được sử dụng và cần được hủy bỏ theo các yêu cầu hợp pháp về loại bỏ chất thải độc hại.

Hoàn nguyên dung dịch

Sử dụng nước cất tiêm hoặc dung dịch glucoza 5% để hoàn nguyên dung dịch:

- Đối với lọ 50mg: thêm 10ml dung môi để có được nồng độ 5mg oxaliplatin/ml.
- Đối với lọ 100mg: thêm 20ml dung môi để có được nồng độ 5mg oxaliplatin/ml.

Chỉ được sử dụng cùng với các dung dịch pha loãng khuyến cáo.

Các dung dịch hoàn nguyên nên được pha loãng ngay bằng dung dịch glucoza 5%.

Kiểm tra bằng mắt trước khi sử dụng. Chỉ những dung dịch trong suốt, không có lẫn các phần tử khác mới được sử dụng.

Thuốc chỉ được sử dụng một lần. Phần dịch truyền không sử dụng phải được loại bỏ.

Pha loãng để truyền tĩnh mạch

Rút một lượng dung dịch hoàn nguyên cần thiết ra khỏi (các) lọ và sau đó pha loãng bằng 250ml đến 500ml dung dịch glucoza 5% để có được nồng độ oxaliplatin nằm trong khoảng từ 0,2mg/ml đến 0,7mg/ml. Phạm vi nồng độ mà tại phạm vi này, độ ổn định của oxaliplatin về vật lý và hóa học đã được chứng minh đó là nằm trong khoảng từ 0,2mg/ml đến 0,7mg/ml.

Sử dụng bằng cách truyền tĩnh mạch.

Tính ổn định về hoá lý trong chỉ định sử dụng đã được chứng minh nằm trong khoảng 24 giờ ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C. Theo quan điểm về vi sinh học thì chế phẩm truyền này nên được dùng ngay sau khi pha loãng. Nếu không được sử dụng ngay, người sử dụng chịu trách nhiệm về thời gian và các điều kiện bảo quản trước khi sử dụng.

Kiểm tra bằng mắt trước khi sử dụng. Chỉ những dung dịch trong suốt, không có lẫn các phần tử khác mới được sử dụng.

Thuốc chỉ được sử dụng 1 lần. Phần dịch truyền nào không sử dụng phải được loại bỏ.

Không sử dụng dung dịch natri clorua hoặc các dung dịch chứa clorua để hoàn nguyên hoặc để pha loãng.

Khả năng tương thích của dung dịch truyền Oxaliplatin đã được thử nghiệm trên các bộ dụng cụ truyền bằng nhựa PVC.

Truyền

Sử dụng oxaliplatin không yêu cầu bù nước.

Oxaliplatin hoàn nguyên và pha loãng trong 250 đến 500ml dung dịch glucoza 5% để có được nồng độ không nhỏ hơn 0,2mg/ml phải được truyền theo đường tĩnh mạch ngoại vi hoặc đường truyền tĩnh mạch trung tâm trong thời gian từ 2 đến 6 giờ. Khi oxaliplatin được sử dụng cùng với 5-fluorouracil, thì phải truyền oxaliplatin trước, sau đó mới sử dụng 5-fluorouracil.

Thải bỏ

Những phần thuốc còn thừa cũng như tất cả các vật liệu đã sử dụng để hoàn nguyên, để pha loãng và sử dụng cần phải được hủy bỏ theo các phương thức chuẩn có thể áp dụng đối với các thuốc gây độc tế bào theo đúng các yêu cầu của địa phương liên quan đến việc loại bỏ các chất thải gây hại.

7. TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

ĐỂ XA TÀM TAY TRÉ EM

Thông báo với bác sĩ những tác dụng bất lợi gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. NHÀ SẢN XUẤT

ACTAVIS ITALY S.P.A.

Via Pasteur 10, 20014 Nerviano (MI), Ý.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh