



S616 SX (LOT) / NSX (MFD) / HD (EXP)

1 vial / 1 g

**GITRABIN**  
powder for solution  
for infusion  
Gemcitabine 1g

1 g

1 g



1 g

**Rx** Prescription Medicine

# GITRABIN

powder for solution  
for infusion

Gemcitabine 1g

**For intravenous use**



1 vial 1g

Cytotoxic

- **Must be reconstituted before use.**
- **For intravenous use.**
- **For single use only.**
- **Read the package leaflet before use.**
- **Keep out of the reach and sight of children.**
- **Read the leaflet for the shelf life of the reconstituted product.**
- **Do not refrigerate or freeze.**
- **Discard any unused content according to standard practice for cytotoxic agents.**
- **One ml of the reconstituted solution for infusion contains 38 mg gemcitabine (as hydrochloride).**
- **Each vial contains 1000mg gemcitabine (as hydrochloride).**
- **Excipients: mannitol E421, sodium acetate trihydrate, sodium hydroxide (for pH adjustment).**
- **Indication – Dosage – Contra-Indication – Side effect: See the leaflet.**
- **Storage: Not above 30°C**
- **Specification: In house**

Visa no. - SDK:  
DNNK:

Cytotoxic

Rif. 71302G  
N. 000000000.0  
ESTERCI

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 83/3/1/16

**GITRABIN**  
powder for solution  
for infusion  
Gemcitabine 1g



1  
9

Rx Thuốc bán theo đơn

# GITRABIN

Bột pha thành  
dung dịch để truyền

Gemcitabine 1g

Dùng đường tĩnh mạch

- Phải hoàn nguyên trước khi sử dụng
- Dùng đường tĩnh mạch
- Chỉ sử dụng 1 lần
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- GIỮ THUỐC XATẤM TAY TRẺ EM
- Đọc kỹ hướng dẫn về hạn dùng của thuốc sau khi hoàn nguyên.
- Không làm lạnh hoặc làm đông.
- Loại bỏ bất kỳ các vật chứa đựng thuốc không sử dụng theo tiêu chuẩn thực hành đối với các tác nhân gây độc cho tế bào.
- Một ml dung dịch đã tái tạo dùng để truyền chứa 38mg Gemcitabine (tương đương Gemcitabine HCl).
- Mỗi lọ chứa 1000mg Gemcitabine (tương đương Gemcitabine HCl).
- Chỉ định - Liều lượng - Cách dùng - Chống chỉ định - Tác dụng phụ: Xem tờ hướng dẫn bên trong hộp.
- Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C
- Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất



1 lọ 1g

Thuốc gây độc tế bào

Sản xuất bởi  
**ACTAVIS ITALY S.p.A.**  
- Nerviano Plant (Italy) Viale Pasteur 10  
20014 Nerviano (MI), Italy

Thuốc gây độc tế bào

50x50x86

AAAJ0212



6/93





**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

**Thuốc bán theo đơn**

**THÔNG TIN KÊ TOA**

## **GITRABIN**

Bột để pha dung dịch truyền tĩnh mạch.

### **1. TÊN THUỐC**

GITRABIN, bột pha dung dịch truyền tĩnh mạch

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

1 ml dung dịch hoàn nguyên để truyền chứa 38 mg gemcitabine dạng hydrochloride.

**Lọ 200 mg:** Mỗi lọ chứa 200 mg gemcitabine (dạng hydrochloride). Mỗi lọ 200 mg chứa khoảng 0,15 mmol (3,56 mg) natri.

**Lọ 1g:** Mỗi lọ chứa 1g gemcitabine (dạng hydrochloride). Mỗi lọ 1g chứa khoảng 0,77 mmol (17,81 mg) natri.

Danh sách tá dược đầy đủ, xem mục 6.1

### **3. DẠNG BẢO CHẾ**

Bột đông khô để pha dịch truyền tĩnh mạch.

Màu trắng hoặc gần trắng. Sau khi hoàn nguyên trong natri clorua 0,9%, dung dịch trong đến trắng đục nhạt và không màu đến vàng nhạt. PH của dung dịch hoàn nguyên trong natri clorua 0,9% là  $3,0 \pm 0,3$ .

Độ thẩm thấu của dung dịch hoàn nguyên trong natri clorua 0,9% là 775 mOsm/l.

### **4. THÔNG TIN LÂM SÀNG**

#### **4.1 Chỉ định**

- Gemcitabine được chỉ định để điều trị ung thư bàng quang tiến triển tại chỗ hoặc di căn kết hợp với cisplatin.
- Gemcitabine được chỉ định cho điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tụy tiến triển tại chỗ hoặc di căn.
- Gemcitabine, kết hợp với cisplatin được chỉ định như biện pháp điều trị đầu tiên ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn. Gemcitabine đơn trị liệu có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân lớn tuổi hoặc những người có performance status 2.
- Gemcitabine kết hợp với carboplatin là biện pháp điều trị đầu tiên được chỉ định ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển tại chỗ hoặc di căn, ở những bệnh nhân tái phát sau một khoảng thời gian ít nhất là 6 tháng sau khi dùng platin.
- Gemcitabine, kết hợp với paclitaxel, được chỉ định để điều trị bệnh nhân ung thư vú tái phát tại chỗ hoặc di căn không thể phẫu thuật. Những bệnh nhân này đã được hóa trị liệu hỗ trợ sau phẫu thuật/xạ trị. Trước khi hóa trị nên dùng một anthracycline, trừ khi có chống chỉ định lâm sàng.

#### **4.2 Liều dùng và cách dùng**

##### **Liều khuyến cáo**

**Ung thư bàng quang: Sử dụng kết hợp-** Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.000 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Nên dùng vào ngày 1, 8 và 15 của mỗi chu kỳ 28 ngày khi kết hợp với cisplatin. Cisplatin được dùng ở liều khuyến cáo 70 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 sau gemcitabine hoặc ngày 2 của mỗi chu kỳ 28 ngày, chu kỳ 4 tuần này được lặp lại. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân.

**Ung thư tụy:** Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.000 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, lặp lại 1 lần mỗi tuần trong 7 tuần, nghỉ 1 tuần. Chu kỳ tiếp theo, tiêm tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần trong 3 tuần liên tiếp, nghỉ 1 tuần trong mỗi 4 tuần. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân.

**Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ: Đơn trị liệu -** Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.000 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, lặp lại 1 lần mỗi tuần trong 3 tuần, nghỉ 1 tuần, chu kỳ 4 tuần này được lặp lại. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân. **Điều trị kết hợp -** Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1.250 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong



chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân. Cisplatin được sử dụng ở liều 75-100 mg/m<sup>2</sup> một lần mỗi 3 tuần.

**Ung thư vú: Điều trị kết hợp** - Dùng Gemcitabine kết hợp với paclitaxel được khuyến cáo. Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) truyền tĩnh mạch trong khoảng 3 giờ vào ngày 1, tiếp theo gemcitabine (1.250 mg/m<sup>2</sup>) truyền tĩnh mạch trong ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân. Nên đếm bạch cầu hạt toàn phần của bệnh nhân (tối thiểu là 1.500 x 10<sup>6</sup>/l) trước khi khởi đầu điều trị kết hợp gemcitabine và paclitaxel.

**Ung thư buồng trứng: Điều trị kết hợp** - Dùng Gemcitabine kết hợp với carboplatin được khuyến cáo. Dùng gemcitabine (1.000 mg/m<sup>2</sup>) truyền tĩnh mạch trong ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Sau gemcitabine, dùng carboplatin vào ngày 1 phù hợp với AUC mục tiêu, 4 mg/ml/phút. Có thể giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân.

**Theo dõi độc tính và chỉnh liều do độc tính**

**Chỉnh liều do độc tính huyết học:** Nên khám lâm sàng định kỳ và kiểm tra chức năng gan thận để phát hiện độc tính huyết học. Giảm liều sau mỗi chu kỳ hoặc trong chu kỳ dựa vào mức độ độc tính trên bệnh nhân. Nhìn chung, những trường hợp độc tính nặng không do huyết học (mức độ 3 hoặc 4), ngoại trừ buồn nôn/ nôn, nên ngưng hoặc giảm liều gemcitabine cho đến khi giải quyết được vấn đề độc tính.

Chỉnh liều do độc tính huyết học:

Khởi đầu chu kỳ: Tất cả chỉ định, nên theo dõi số lượng tiểu cầu và bạch cầu hạt trước mỗi liều dùng. Bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu hạt toàn phần tối thiểu là 100.000 x 10<sup>6</sup>/l trước khi khởi đầu chu kỳ điều trị.

Trong một chu kỳ: Chỉnh liều gemcitabine trong chu kỳ điều trị nên được thực hiện theo các bảng sau:

Điều chỉnh liều gemcitabine trong một chu kỳ điều trị ung thư bàng quang, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư tụy, đơn trị liệu hoặc kết hợp với cisplatin		
Số lượng bạch cầu hạt toàn phần (x 10 <sup>6</sup> /l)	Số lượng tiểu cầu (x 10 <sup>6</sup> /l)	Phân trăm liều chuẩn gemcitabine (%)
> 1.000	và > 100.000	100
500-1.000	hoặc 50.000-100.000	75
<500	hoặc < 50.000	Ngưng thuốc*

\*Liều đã ngưng sẽ không dùng lại trong chu kỳ trước khi lượng bạch cầu hạt toàn phần đạt tối thiểu 500 (x10<sup>6</sup>/l) và lượng tiểu cầu đạt 50.000 (x10<sup>6</sup>/l).

Điều chỉnh liều gemcitabine trong một chu kỳ điều trị ung thư vú, kết hợp với paclitaxel		
Số lượng bạch cầu hạt toàn phần (x 10 <sup>6</sup> /l)	Số lượng tiểu cầu (x 10 <sup>6</sup> /l)	Phân trăm liều chuẩn gemcitabine (%)
≥ 1.200	và >75.000	100
1.000- <1.200	hoặc 50.000-75.000	75
700- <1.000	và ≥ 50.000	50
<700	hoặc <50.000	Ngưng thuốc*

\*Liều đã ngưng sẽ không dùng lại trong chu kỳ. Điều trị bắt đầu vào ngày 1 của chu kỳ tiếp theo khi lượng bạch cầu hạt toàn phần đạt tối thiểu 1.500 (x10<sup>6</sup>/l) và lượng tiểu cầu đạt 100.000 (x10<sup>6</sup>/l).

Điều chỉnh liều gemcitabine trong một chu kỳ điều trị ung thư buồng trứng, kết hợp với carboplatin		
Số lượng bạch cầu hạt toàn phần (x 10 <sup>6</sup> /l)	Số lượng tiểu cầu (x 10 <sup>6</sup> /l)	Phân trăm liều chuẩn gemcitabine (%)
> 1,500	và ≥ 100.000	100
1000-1.500	hoặc 75.000-100.000	50
<1000	hoặc < 75.000	Ngưng thuốc*

\*Liều đã ngưng sẽ không dùng lại trong chu kỳ. Điều trị bắt đầu vào ngày 1 của chu kỳ tiếp theo khi lượng bạch cầu hạt toàn phần đạt tối thiểu 1.500 (x10<sup>6</sup>/l) và lượng tiểu cầu đạt 100.000 (x10<sup>6</sup>/l).

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

Trong các trường hợp có độc tính huyết học sau đây, nên giảm liều gemcitabine bằng 75% liều khởi



đầu của chu kỳ đầu tiên:

- Số lượng bạch cầu hạt toàn phần  $< 500 \times 10^6/l$  kéo dài hơn 5 ngày.
- Số lượng bạch cầu hạt toàn phần  $< 100 \times 10^6/l$  kéo dài hơn 3 ngày.
- Sốt giảm bạch cầu trung tính.
- Tiểu cầu  $< 25.000 \times 10^6/l$ .
- Chu kỳ bị hoãn trên 1 tuần do độc tính.

#### **Cách dùng**

Thuốc được dung nạp tốt trong khi truyền. Nếu xảy ra tình trạng thoát mạch, nên ngưng thuốc ngay lập tức và bắt đầu lại với một tĩnh mạch khác. Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận sau khi dùng thuốc.

#### **Các đối tượng đặc biệt**

**Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan:** Gemcitabine nên dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận do không đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng về liều dùng rõ ràng đối với các đối tượng này.

**Người lớn tuổi (> 65 tuổi):** Gemcitabine được dung nạp tốt ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Không cần chỉnh liều, trừ khi đã được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân.

**Bệnh nhi (<18 tuổi):** Gemcitabine không khuyến cáo dùng cho trẻ dưới 18 tuổi do không có đủ dữ liệu về hiệu lực và độ an toàn.

#### **4.3 Chống chỉ định**

Nhạy cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Cho con bú.

#### **4.4 Cảnh báo và biện pháp phòng ngừa:**

Tăng độc tính khi kéo dài thời gian truyền và tăng tần suất liều dùng đã được chứng minh.

**Độc tính huyết học:** Gemcitabine có thể ức chế chức năng của tủy xương với biểu hiện giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu.

Bệnh nhân dùng gemcitabine cần được theo dõi trước mỗi liều về số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt. Nên cân nhắc ngưng thuốc hoặc chỉnh liều khi phát hiện ức chế tủy do thuốc. Tuy nhiên, suy tủy không tồn tại lâu và thường không dẫn đến giảm liều và hiếm khi ngưng thuốc.

Công thức máu ngoại vi có thể tiếp tục xấu đi sau khi đã ngưng gemcitabine. Ở những bệnh nhân suy chức năng tủy xương, việc điều trị nên được bắt đầu một cách thận trọng. Như các phương pháp điều trị gây độc tế bào khác, nguy cơ ức chế tủy tích lũy phải được cân nhắc khi điều trị kết hợp gemcitabine với hóa trị liệu khác.

**Suy gan:** Sử dụng gemcitabine ở bệnh nhân có di căn gan đồng thời hoặc có tiền sử viêm gan, nghiện rượu hoặc gan xơ gan có thể dẫn đến suy gan trầm trọng hơn.

Nên thực hiện đánh giá cận lâm sàng chức năng gan và thận (bao gồm cả kiểm tra virus) định kỳ.

Gemcitabine nên dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận do không đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng về liều dùng rõ ràng đối với các đối tượng này.

**Xạ trị đồng thời ( $\leq 7$  ngày):** Đã báo cáo độc tính

**Tiêm chủng sống:** Thuốc chủng ngừa sốt vàng và vắc-xin giảm độc lực khác không được khuyến cáo ở những bệnh nhân được điều trị với gemcitabine (xem mục 4.5).

**Tim mạch:** Nguy cơ rối loạn tim và/ hoặc mạch khi điều trị với gemcitabine, đặc biệt cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch.

**Phổi:** Các ảnh hưởng, đôi khi nghiêm trọng (như phù phổi, viêm phổi kẽ hoặc hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS)) đã được báo cáo trong kết hợp với liệu pháp gemcitabine. Căn nguyên của những ảnh hưởng này là không rõ. Nếu ảnh hưởng đó phát triển, xem xét ngưng điều trị gemcitabine. Sử dụng sớm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể giúp cải thiện tình trạng này.

**Thận:** Các phát hiện lâm sàng phù hợp với hội chứng tăng urê tán huyết (HUS) rất hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị gemcitabine (xem mục 4.8). Nên ngưng gemcitabine tại những dấu hiệu đầu tiên của bất kỳ bằng chứng về thiếu máu tán huyết vi mạch, như giảm hemoglobin nhanh đồng thời giảm tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh, nồng độ creatinine, BUN, hoặc LDH. Suy thận có thể không hồi phục với ngưng điều trị và có thể phải lọc máu.

**Khả năng sinh sản:** Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản, gemcitabine gây giảm sinh tinh ở chuột đực. Vì vậy, những người đàn ông đang được điều trị với gemcitabine không nên sinh con trong khi điều trị và 6 tháng sau khi điều trị và cần tư vấn về bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị vì khả năng vô sinh do điều trị với gemcitabine (xem mục 4.6).



**Natri:** lọ 200 mg gemcitabine chứa 3,56 mg (<1 mmol) Natri. Lọ 1g mg gemcitabine chứa 17,81mg (<1 mmol) Natri. Nên cân nhắc đối với những bệnh nhân đang kiêng muối.

#### 4.5 Tương tác thuốc và các dạng tương tác

Các nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt chưa được thực hiện

**Xạ trị:** Sử dụng đồng thời (dùng cùng lúc hoặc cách nhau  $\leq 7$  ngày) - Độc tính do liệu pháp đa trị liệu này phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm cả liều gemcitabine, tần suất sử dụng gemcitabine, liều xạ trị, kỹ thuật xạ trị, các mô đích, và khối lượng mục tiêu.

Sử dụng không đồng thời (dùng cách nhau > 7 ngày) - Phân tích dữ liệu không thấy tăng độc tính khi sử dụng gemcitabine cách trên 7 ngày xạ trị. Dữ liệu cho thấy gemcitabine có thể được bắt đầu sau khi những ảnh hưởng cấp tính của xạ trị đã được giải quyết hoặc ít nhất là một tuần sau khi xạ trị.

Tôn thương bức xạ đã được báo cáo trên các mô mục đích (như viêm thực quản, viêm đại tràng, và viêm phổi) kết hợp với việc sử dụng cả hai đồng thời và không đồng thời gemcitabine.

**Tương tác khác:** Bệnh sốt vàng và vắc-xin giảm độc lực khác không được khuyến cáo do nguy cơ toàn thân, có thể gây tử vong, bệnh tật, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

#### 4.6. Mang thai và cho con bú

**Mang thai:** Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng gemcitabine ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Dựa trên kết quả từ các nghiên cứu động vật và cơ chế tác động của gemcitabine, không nên sử dụng thuốc này trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết. Phụ nữ không nên có thai trong khi điều trị với gemcitabine và nếu có thai, nên báo ngay cho bác sĩ.

**Cho con bú:** Không biết gemcitabine có được bài tiết trong sữa mẹ hay không và không loại trừ ảnh hưởng xấu đến trẻ bú mẹ. Do đó, nên ngưng cho con bú trong khi điều trị với gemcitabine.

**Khả năng sinh sản:** Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản, gemcitabine gây giảm sinh tinh ở chuột đực. Vì vậy, những người đàn ông đang được điều trị với gemcitabine không nên sinh con trong khi điều trị và 6 tháng sau khi điều trị và cần tư vấn về bảo quản lạnh tinh trùng trước khi điều trị vì khả năng vô sinh do điều trị với gemcitabine.

#### 4.7 Ảnh hưởng đến khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng lên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, gemcitabine đã được báo cáo gây buồn ngủ nhẹ đến trung bình, đặc biệt là kết hợp với uống rượu. Bệnh nhân nên được cảnh báo không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi chắc chắn không bị ngủ gật.

#### 4.8 Tác dụng phụ

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

Các tác dụng phụ thường gặp nhất liên quan đến điều trị gemcitabine bao gồm: Buồn nôn có kèm hoặc không kèm nôn ói, tăng men gan (AST / ALT) và phosphatase kiềm, được báo cáo trong khoảng 60% bệnh nhân, protein niệu và tiểu máu được báo cáo trong khoảng 50% bệnh nhân, khó thở được báo cáo trong 10-40% bệnh nhân (tỷ lệ cao nhất ở những bệnh nhân ung thư phổi), phát ban do dị ứng da xảy ra ở khoảng 25% bệnh nhân và kèm với ngứa trong 10% bệnh nhân.

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

Tần số được xác định là: Rất phổ biến ( $\geq 10\%$ ), thường gặp ( $\geq 1\% - <10\%$ ), Không phổ biến ( $\geq 0,1\% - <1\%$ ), hiếm ( $\geq 0,01\% - <0,1\%$ ), Rất hiếm ( $<0,01\%$ ).

**Rất thường gặp:** Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, khó thở, nôn ói, buồn nôn, phát ban do dị ứng da thường kết hợp với ngứa, rụng tóc, tăng men gan (AST và ALT) và phosphatase kiềm, tiểu máu, protein niệu nhẹ, triệu chứng giống cúm - phổ biến nhất là sốt, đau đầu, ớn lạnh, đau cơ, suy nhược và chán ăn, ho, viêm mũi, mệt mỏi, đỏ mô hôi và khó ngủ cũng đã được báo cáo, phù / phù ngoại biên, bao gồm cả phù mắt, phù thường có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

**Thường gặp:** Sốt giảm bạch cầu, chán ăn, đau đầu, mất ngủ, buồn ngủ, ho, viêm mũi, tiêu chảy, táo bón, viêm loét miệng, ngứa, ra mồ hôi, đau lưng, đau cơ, sốt, suy nhược, ớn lạnh.

**Ít gặp:** Viêm phổi mô kẽ, co thắt phế quản

**Hiếm gặp:** Nhồi máu cơ tim, hạ huyết áp, tăng gamma-glutamyl transferase (GGT), loét hoặc rộ da rộng, phản ứng tại chỗ tiêm.

**Rất hiếm gặp:** Tăng tiểu cầu, phản ứng phản vệ, tróc da và lột da nặng



**Không rõ:** Loạn nhịp tim, hội chứng ức chế hô hấp người lớn, bỏng tia xạ, dịch trong phổi, nhiễm độc phóng xạ, viêm đại tràng thiếu máu cục bộ, suy tim, suy thận, hoại tử các ngón tay hoặc ngón chân, tổn thương gan nghiêm trọng, bao gồm cả suy gan, đột quỵ.

#### 4.9 Quá liều

Không có thuốc giải độc với quá liều gemcitabine. Liều cao đến 5.700 mg/m<sup>2</sup> đã được truyền tĩnh mạch trong 30 phút mỗi 2 tuần với độc tính chấp nhận được trên lâm sàng. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên theo dõi với số lượng tế bào máu phù hợp và điều trị hỗ trợ, nếu cần.

### 5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

#### 5.1 Đặc tính dược lực học

*Phân nhóm điều trị: Tương tự pyrimidine ATC code: L01BC05*

*Cơ chế hoạt động*

Chuyển hóa tế bào và cơ chế tác dụng: Gemcitabine (dFdC), mà là một chất chống chuyển hóa pyrimidin, được chuyển hóa trong tế bào bởi nucleoside kinase thành dạng diphosphate (dFdCDP) và triphosphate (dFdCTP) nucleoside có hoạt tính. Tác dụng gây độc tế bào của gemcitabine là do ức chế tổng hợp DNA của hai cơ chế hoạt động của dFdCDP và dFdCTP. Đầu tiên, dFdCDP ức chế reductase ribonucleotide, là men duy nhất xúc tác các phản ứng tạo ra triphosphate deoxynucleoside (dCTP) để tổng hợp DNA. Ức chế enzym này sẽ làm giảm nồng độ deoxynucleosides nói chung và đặc biệt, dCTP. Thứ hai, dFdCTP cạnh tranh với dCTP để gắn vào DNA.

Tương tự, một lượng nhỏ gemcitabine cũng có thể được gắn vào RNA. Vì vậy, giảm nồng độ nội bào của dCTP làm cho việc gắn dFdCTP và DNA dễ dàng hơn. DNA polymerase epsilon không có khả năng loại bỏ gemcitabine và sửa chữa các sợi DNA phát triển. Sau gemcitabine được gắn vào DNA, một nucleotide nữa gắn thêm vào chuỗi DNA phát triển. Sau khi gắn thêm nucleotide này, sự tổng hợp DNA thực sự bị ức chế hoàn toàn. Sau khi gắn vào DNA, gemcitabine thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình được gọi là quá trình apoptosis.

#### 5.2 Đặc tính dược động học

Nồng độ đỉnh trong huyết tương (tính trong vòng 5 phút cuối khi truyền) là 3,2-45,5 mcg / ml. Nồng độ trong huyết tương của thuốc sau một liều 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 phút là hơn 5 mcg / ml khoảng 30 phút sau khi kết thúc truyền dịch, và hơn 0,4 mcg / ml trong một giờ sau đó.

*Phân bố:* Thể tích phân bố của khoang chính là 12,4 l/m<sup>2</sup> cho phụ nữ và 17,5 l/m<sup>2</sup> cho nam giới (thay đổi giữa người này và người khác là 91,9%). Thể tích phân bố của khoang ngoại vi là 47,4 l / m<sup>2</sup>. Thể tích của khoang ngoại vi không thay đổi theo giới tính. Protein gắn kết với huyết tương không đáng kể. Thời gian bán thải dao động trong khoảng 42-94 phút tùy thuộc vào độ tuổi và giới tính. Đối với liều khuyến cáo, gemcitabine được thải trừ hầu như hoàn toàn trong vòng 5-11 giờ sau khi bắt đầu truyền. Gemcitabine không tích lũy khi dùng một lần hàng tuần.

*Chuyển hoá:* Gemcitabine được chuyển hóa nhanh bởi cytidine deaminase trong gan, thận, máu và các mô khác. Sự chuyển hóa nội bào của gemcitabine tạo ra gemcitabine mono, di và triphosphate (dFdCMP, dFdCDP và dFdCTP) trong đó dFdCDP và dFdCTP được coi là có hoạt tính. Những chất chuyển hóa nội bào không được phát hiện trong huyết tương hoặc nước tiểu. Chất chuyển hóa chính, 2 'deoxy 2', 2 'difluorouridine (dFdU), không có hoạt tính và được tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu.

*Thải trừ:* Độ thanh thải toàn cơ thể dao động từ 29,2 l/giờ/m<sup>2</sup> đến 92,2 l/giờ/m<sup>2</sup> tùy thuộc vào giới tính và tuổi tác (thay đổi giữa người này và người khác là 52,2%). Độ thanh thải ở phụ nữ thấp hơn so với nam giới khoảng 25%. Mặc dù nhanh chóng, độ thanh thải cả nam giới và phụ nữ dường như giảm theo tuổi tác. Đối với liều khuyến cáo của gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> được truyền trong 30 phút, độ thanh thải thấp hơn cho phụ nữ và nam giới không cần phải giảm liều gemcitabine.

Bài tiết nước tiểu: Dưới 10% được bài tiết dưới dạng không đổi.

Độ thanh thải của thận là 2-7 l/giờ/m<sup>2</sup>.

Một tuần sau khi dùng, 92-98% liều dùng của gemcitabine được thải trừ, 99% trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng dFdU và 1% được bài tiết trong phân.



## 6. THÔNG TIN THUỐC

### 6.1 Danh sách tá dược

Mannitol E421, Natri acetate trihydrate, NaOH 1N (để điều chỉnh pH)

### 6.2 Tương kỵ

Không được pha trộn thuốc này với các thuốc khác trừ dung dịch được đề cập trong mục 6.6

### 6.3 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Dung dịch hoàn nguyên:** Độ ổn định về mặt lý-hóa trong sử dụng đã được chứng minh trong vòng 24 giờ ở 25°C. Theo quan điểm vi sinh vật, thuốc nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không, thời gian lưu trữ trong sử dụng và điều kiện trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

Các dung dịch hoàn nguyên gemcitabine không nên bảo quản lạnh, do có khả năng gây kết tủa.

### 6.4 Bảo quản

Dưới 30°C. Không bảo quản lạnh hoặc đông lạnh.

Đối với điều kiện bảo quản của dung dịch hoàn nguyên, xem phần 6.3.

## ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

## ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

### 6.5 Đóng gói

Hộp 1 lọ gemcitabine 200 mg.

Hộp 1 lọ gemcitabine 1 g.

### 6.6 Hướng dẫn hoàn nguyên dung dịch

Chỉ dung dịch tiêm natri clorua 9mg/ml (0,9%) (không có chất bảo quản) được chấp nhận dùng để pha loãng và hoàn nguyên bột vô khuẩn gemcitabine. Do cân nhắc về khả năng hòa tan, nồng độ tối đa cho gemcitabine khi hoàn nguyên là 40 mg/ml. Nồng độ hoàn nguyên lớn hơn 40 mg/ml có thể dẫn đến pha loãng chưa đầy đủ và nên tránh.

1. Sử dụng kỹ thuật vô trùng trong quá trình hoàn nguyên và pha loãng gemcitabine để truyền tĩnh mạch.

2. Để hoàn nguyên, thêm lượng dung dịch pha tiêm natri clorua 9 mg/ml (0,9%) không chứa chất bảo quản vô trùng thích hợp (theo bảng sau) và lắc để hòa tan:

Dạng Trình bày	Thể tích dung dịch pha tiêm natri clorua 9 mg/ml (0.9%) vô trùng, không chứa chất bảo quản được thêm vào	Tổng thể tích sau khi hoàn nguyên	Nồng độ sau cùng
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1 g	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml

Có thể pha loãng thêm với dung dịch natri clorua pha tiêm 9 mg/ml (0,9%), không chứa chất bảo quản. Dung dịch hoàn nguyên là dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

3. Thuốc tiêm phải được kiểm tra bằng mắt tình trạng vón cục và đổi màu trước khi dùng. Nếu phát hiện sự xuất hiện các hạt lơ lửng, không được sử dụng.

## 7. Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

## 8. Sản xuất bởi:

Actavis Italy S.p.A.

Viale Pasteur, 10 - 20014

Nerviano (MI)

Italy

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt ngày: 31/5/2013



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*