

MẪU NHÃN

Nhãn lọ

Rx Thuốc bán theo đơn

BIGEMAX 1 g

Gemcitabin 1 g

Thuốc tiêm đồng khô

Tiêm/Truyền tĩnh mạch

GMP WHO

Thành phần: Mỗi lọ chứa:
Gemcitabin hydroclorid tương đương
1 g Gemcitabin

Bảo quản:
Lọ kín, nơi khô, nhiệt độ 15 - 30°C

Số lô SX:
HD:

CÔNG TY CPDP BIDIPHAR I

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/12/12

<p>Thành phần: * Mỗi lọ bột đồng khô pha tiêm chứa: Gemcitabin hydroclorid tương đương 1 g Gemcitabin</p> <p>Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng, Liều dùng, Các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.</p> <p>Bảo quản: Lọ kín, nơi khô, nhiệt độ 15 - 30°C</p> <p>Để xa tầm tay của trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</p> <p>Số lô SX: Ngày SX: HD :</p> <p>ĐIỀU CHẾ XÁC CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BIDIPHAR 1 488 Nguyễn Thái Học, Tp. Quy Nhơn, Bình Định, Việt Nam</p>	<p>GMP WHO</p> <p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p>BIGEMAX 1g</p> <p>Gemcitabin 1 g</p> <p>Tiêm/Truyền tĩnh mạch</p> <p>Hộp 1 lọ bột đồng khô pha tiêm</p>	<p>Composition: * Each vial of lyophilized powder contains: Gemcitabine hydrochloride equivalent to 1 g Gemcitabine</p> <p>Indications, Contra-indications, Dosage, Administrations, Other information : See the enclosed leaflet in box.</p> <p>Storage: Closed containers, dry place, temperature 15 - 30°C</p> <p>Keep out of reach of children Read carefully the leaflet before use</p> <p>Reg No/SDK:</p> <p>BIDIPHAR 1 PHARMACEUTICAL JOINT-STOCK COMPANY</p>	<p>GMP WHO</p> <p>Rx Prescription drug</p> <p>BIGEMAX 1g</p> <p>Gemcitabine 1 g</p> <p>I.V. Injection/infusion</p> <p>Box of 1 vial of lyophilized powder</p>
--	--	---	---

CÔNG TY CPDP BIDIPHAR 1

KT. GIÁM ĐỐC

PHÓ GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BIDIPHAR 1

TP. QUY NHƠN, BÌNH ĐỊNH, VIỆT NAM

Nguyễn Thị Ngọc Quỳnh



01/10/13

BIGEMAX 1 g

Thuốc tiêm đồng khô

Thành phần:

Mỗi lọ thuốc đồng khô chứa:

- Gemcitabin hydrochlorid tương ứng Gemcitabin 1 g
- Tá dược (Manitol, Natri acetat trihydrat, NaOH 3%) vừa đủ 1 l

Dạng bào chế: Thuốc tiêm đồng khô

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ

Dược lực học:

Gemcitabin có tên quốc tế chung là 2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride (đồng phân beta) dùng trong điều trị ung thư.

Gemcitabin (dFdC) được chuyển hóa trong tế bào bởi enzym nucleoside kinase thành diphosphat (dFdCDP) và triphosphat (dFdCTP) nucleoside hoạt tính. Tác dụng độc tế bào của gemcitabin là do dFdCDP và dFdCTP ức chế quá trình tổng hợp ADN. Trước hết, dFdCDP ức chế men ribonucleotide reductase, là men duy nhất xúc tác các phản ứng tạo ra deoxynucleoside triphosphate để tổng hợp ADN. Ức chế men này sẽ làm giảm nồng độ deoxynucleoside nói chung, đặc biệt là nồng độ dCTP. Thứ hai là, dFdCTP cạnh tranh với dCTP để gắn vào ADN. Tương tự, một lượng nhỏ gemcitabin cũng có thể gắn vào ARN. Như vậy, giảm nồng độ nội bào của dCTP khiến cho việc gắn dFdCTP và ADN dễ dàng hơn. Thực chất ADN polymerase epsilon không thể loại bỏ gemcitabin và sửa lại chuỗi ADN đang phát triển. Sau khi gemcitabin gắn vào ADN, 1 nucleotid nữa gắn thêm vào chuỗi ADN đang phát triển. Sau khi gắn thêm nucleotid này, sự tổng hợp ADN thực sự bị ức chế hoàn toàn. Sau khi gắn vào ADN, gemcitabin thúc đẩy quá trình hủy diệt tế bào theo chương trình định trước, được gọi là "apoptosis".

Dược động học:

Dược động học của gemcitabin đã được nghiên cứu trên 353 bệnh nhân, gồm 121 nữ và 232 nam tuổi từ 29 đến 79. Trong số các bệnh nhân này, khoảng 45% bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và 35% bị ung thư tụy. Khi dùng gemcitabin, liều từ 500-2592 mg/m², truyền trong 0,4 đến 1,2 giờ, các chỉ số được động học ghi nhận được như sau:

- Nồng độ đỉnh trong huyết tương (đạt được khoảng 5 phút sau khi truyền xong): 3,2 - 45,5 mg/ml. Thể tích phân bố của khoang chính: 12,4 l/m² đối với nữ và 17,5 l/m² đối với nam (tỷ lệ khác biệt giữa người này và người khác là 91,9%). Thể tích phân bố của khoang ngoại vi: 47,4 l/m², chỉ số này không thay đổi theo giới tính. Độ gắn kết protein huyết tương: không đáng kể.

- Độ thanh thải toàn thân: từ 29,2 l/giờ/m² đến 92,2 l/giờ/m² tùy theo tuổi và giới tính (tỷ lệ khác biệt giữa người này và người khác là 52,2%). Độ thanh thải ở nữ thấp hơn ở nam khoảng 25%. Mặc dù được thải nhanh, nhưng độ thanh thải ở nam lẫn nữ hình như giảm dần theo tuổi. Với liều độ nghi 1.000 mg/m², truyền trong 30 phút độ thanh thải có thấp nhưng cũng không cần giảm liều (ở nam lẫn nữ). Thời kỳ bán rã trung bình: Dưới 10% thuốc được thải trừ ở dạng không thay đổi. Độ thanh thải ở thận: 2-7 l/giờ/m².

- Thời gian bán hủy: từ 42 đến 94 phút, tùy theo tuổi và giới tính. Với thời biểu dùng thuốc đã đề nghị, gemcitabin hầu như được thải trừ hoàn toàn trong vòng 5-11 giờ kể từ lúc bắt đầu truyền. Khi dùng 1 tuần 1 lần, gemcitabin không tích tụ trong cơ thể.

- Gemcitabin được chuyển hóa nhanh chóng tại gan, thận, máu và các mô khác do men cytidine deaminase. Chuyển hóa nội bào của gemcitabin tạo ra gemcitabin mono, di, và triphosphat (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP) trong đó dFdCDP và dFdCTP được xem là có hoạt tính. Các sản phẩm của chuyển hóa nội bào này không tìm thấy trong huyết tương hay nước tiểu. Sản phẩm chuyển hóa ban đầu 2'-deoxy-2', 2' difluorouridine (dFdU) không có hoạt tính và tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu.

Chỉ định:

- Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.
- Ung thư tụy dạng tuyến. Ung thư tụy kháng với 5-FU.
- Ung thư bàng quang, ung thư vú
- Bệnh nhân dùng gemcitabin có thể có cải thiện trên lâm sàng, hoặc tăng tỉ lệ sống hoặc cả hai.
- Tác dụng điều trị khác: Gemcitabin cũng có tác dụng trong carcinoma phổi tế bào nhỏ thể tiến triển, tuyến tiền liệt, buồng trứng, v.v. Có một số đáp ứng với thuốc trong điều trị ung thư bàng quang và thận tiến triển.

Liều lượng và cách dùng:

* Liều dùng:

- Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ: Người lớn: liều đề nghị của gemcitabin là 1.000 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lập lại liều này mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần liên tiếp, tiếp theo đó ngưng 1 tuần. Sau đó lặp lại chu kỳ 4 tuần này. Giảm liều thuốc dựa vào mức độ độc tính xảy ra trên bệnh nhân.

Ngoài ra, nó có thể được dùng trước khi dùng cisplatin. Hai phác đồ đã được sử dụng: gemcitabine 1,25 g/m² vào ngày 1 và 8 của một chu kỳ 21 ngày, hoặc gemcitabine 1 g/m² vào những ngày 1, 8 và 15 của một chu kỳ 28 ngày.

- Ung thư tụy: Người lớn: liều đề nghị của gemcitabin là 1.000 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lập lại liều này mỗi tuần 1 lần trong 7 tuần, sau đó ngưng 1 tuần. Dùng tiếp liều này mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần, rồi ngưng 1 tuần. Cứ như thế lập lại chu kỳ 4 tuần này. Giảm liều thuốc dựa vào mức độ độc tính xảy ra trên bệnh nhân.

- Ung thư bàng quang: gemcitabine được dùng trước khi dùng cisplatin. Liều khuyến cáo của gemcitabine là 1 g/m² vào các ngày 1, 8, và 15 của một chu kỳ 28 ngày.

- Ung thư vú: gemcitabine thường được dùng sau khi một taxane (paclitaxel, Docetaxel). Một liều của gemcitabine 1,25 g/m² được đưa ra vào ngày 1 và 8 của một chu kỳ 21 ngày.

Trước mỗi liều dùng nên đo số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt. Khi có biểu hiện của độc tính trên máu, nếu cần thiết có thể giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc. Nên kiểm tra định kỳ chức năng gan và thận cho bệnh nhân dùng gemcitabin, gồm transaminase và creatinine huyết thanh.

Gemcitabin được dung nạp tốt trong khi truyền, chỉ vài trường hợp có phản ứng tại nơi tiêm truyền, không có các báo cáo về trường hợp hoại tử nơi tiêm truyền. Gemcitabin dùng để đánh cho bệnh nhân ngoại trú.

Bệnh nhân lớn tuổi: Gemcitabin dung nạp tốt ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Không có bằng chứng cho thấy cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân lớn tuổi, mặc dù tuổi tác ảnh hưởng đến độ thanh thải và thời gian bán hủy của gemcitabin.

Suy gan và thận: cần thận khi dùng gemcitabin cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng.

Trẻ em: Gemcitabin chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

* Cách dùng:

- Chỉ dùng Natri Clorid 0,9% không có chất bảo quản để pha thuốc tiêm gemcitabin vô trùng. Mặc dù không nhận thấy tính tương kỵ của thuốc, không nên trộn lẫn gemcitabin đã pha với các thuốc khác. Do khả năng hòa tan của gemcitabin, pha gemcitabin với nồng độ tối đa là 40 mg/ml. Tránh pha thuốc ở nồng độ lớn hơn 40 mg/ml vì có thể thuốc không được hòa tan hoàn toàn.
- Để pha thuốc, thêm ít nhất là 5 ml Natri Clorid 0,9% vào 100 mg và ít nhất là 25 ml Natri Clorid 0,9% vào 1 g. Lắc để hòa tan thuốc.

- Lượng thuốc đã được pha thích hợp như trên có thể để pha loãng thêm nữa bằng dung dịch Natri Chloride 0,9%. Nên giữ dung dịch gemcitabin đã pha ở nhiệt độ phòng (15 - 30°C) và nên dùng trong vòng 24 giờ. Bỏ đi phần thuốc không sử dụng. Không nên giữ lạnh dung dịch gemcitabin đã pha vì thuốc có thể bị kết tinh. Nên quan sát các thuốc trước khi dùng để phát hiện các phần tử nhỏ trong thuốc hoặc sự thay đổi màu sắc của thuốc.

* **Tương kỵ:** Gemcitabin hydrochlorid tương kỵ với aciclovir natri, amphotericin B, cefoperazon Natri, cefotaxim Natri, furosemid, ganciclovir Natri, imipenem với cilastatin Natri, irinotecan, methotrexate Natri, methylprednisolon Natri succinate, mezlocillin Natri, mitomycin, piperacillin Natri, piperacillin Natri với tazobactam, prochlorperazine edisilat.

Chống chỉ định:

- Bệnh nhân quá mẫn với Gemcitabin

Thận trọng:

- Nên theo dõi sát bệnh nhân dùng gemcitabin. Cần có các phương tiện xét nghiệm cần lâm sàng để theo dõi tình trạng bệnh nhân. Có thể cần phải điều trị các bệnh nhân có biểu hiện tác dụng độc của thuốc.

Tương tác thuốc:

- Trong một nghiên cứu của 14 bệnh nhân bị ung thư phổi, việc sử dụng của paclitaxel trước gemcitabine gây ra sự suy giảm hệ thanh thải, thể tích phân bố, và làm biến đổi dược động học của gemcitabin. Điều này dẫn đến nồng độ trong huyết tương của gemcitabin hơi cao hơn so với nồng độ mong muốn. Tuy nhiên, không có mối quan hệ rõ ràng giữa sự thay đổi được động học và độc tính và có ý nghĩa lâm sàng của tương tác này.

- Một thử nghiệm điều tra phác đồ hóa trị liệu sửa đổi, trong đó gemcitabin đã được thay thế cho etoposid đã phải ngưng lại vì độc tính phổi bất ngờ. Đây được coi là do sự kết hợp của gemcitabine và bleomycin, ảnh hưởng bất lợi rõ ràng trong các nghiên cứu khác sử dụng phối hợp này.

- Chưa xác định được chế độ điều trị tối ưu để sử dụng Gemcitabin an toàn khi bệnh nhân cần kết hợp Gemcitabin với xạ trị.

- Xét nghiệm cần lâm sàng: Thận trọng khi khởi đầu điều trị cho các bệnh nhân bị suy tụy xương. Giống như các thuốc điều trị ung thư khác khi áp dụng phương pháp hóa trị nên phối hợp hoặc liên tục nên lưu tâm đến khả năng suy tụy tăng dần. Nên theo dõi số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt trước mỗi liều gemcitabin. Nên ngưng thuốc hoặc thay đổi cách điều trị khi phát hiện suy tụy do thuốc. Số lượng tế bào máu ngoại vi có thể tiếp tục giảm sau khi đã ngưng thuốc.

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

Tránh dùng gemcitabin cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú vì có thể gây độc cho bào thai hoặc trẻ bú mẹ.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Gemcitabin đã được báo cáo là gây chứng ngủ gà, từ nhẹ đến trung bình, không nên lái xe, điều khiển máy móc.

Tác dụng không mong muốn:

- Máu: Vì gemcitabin gây ức chế tủy xương, nên có thể gây thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu. Tủy xương thường bị ức chế từ nhẹ đến trung bình, biểu hiện rõ trên số lượng bạch cầu hạt. Chứng tăng tiểu cầu cũng thường được báo cáo.

- Đường tiêu hóa: Bất thường về men transaminase của gan xảy ra ở 2/3 bệnh nhân, nhưng thường nhẹ, không tiến triển, và hiếm khi phải ngưng thuốc. Tuy vậy, nên cẩn thận khi dùng gemcitabin cho bệnh nhân suy gan.

- Buồn nôn, nôn xảy ra trong khoảng 25% bệnh nhân. Khoảng 20% bệnh nhân có tác dụng phụ này cần điều trị, hiếm khi phải giới hạn liều dùng, và rất dễ điều trị bằng các thuốc chống nôn.

- Thận: Protein niệu và huyết niệu nhẹ xảy ra trong khoảng 1/2 số bệnh nhân, nhưng hiếm khi có ý nghĩa trên lâm sàng, thường không kèm theo thay đổi creatinine huyết thanh hay BUN. Tuy nhiên, vài trường hợp suy thận không rõ căn nguyên đã được báo cáo, do đó, cần thận khi dùng gemcitabin cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

- Di ứng: Nổi ban xảy ra trong khoảng 25% bệnh nhân, ban kèm ngứa xảy ra trong khoảng 10% bệnh nhân. Ban thường nhẹ, không cần hạn chế liều dùng, có đáp ứng với điều trị tại chỗ. Tróc vảy da, nổi mụn nước, loét hiếm khi được báo cáo.

- Chưa đến 1% bệnh nhân bị co thắt phế quản sau khi truyền gemcitabin. Co thắt phế quản thường nhẹ và thoáng qua, có thể cần điều trị bằng thuốc tiêm. Không nên dùng gemcitabin cho bệnh nhân nhạy cảm với thuốc. Khoảng 10% bệnh nhân bị khó thở trong vòng vài giờ sau khi dùng gemcitabin. Khó thở thường nhẹ, ngắn hạn, hiếm khi phải giới hạn liều dùng, và sự liên quan với gemcitabin cũng không rõ ràng.

- Các tác dụng phụ khác: Triệu chứng giống như cúm được báo cáo trong khoảng 20% bệnh nhân, thường nhẹ, ngắn hạn, hiếm khi phải giới hạn liều dùng trong đó 1,5% bệnh nhân có triệu chứng nặng. Sốt, nhức đầu, đau lưng, ớn lạnh, đau cơ, suy nhược, chán ăn là những triệu chứng phổ biến nhất. Ho, viêm mũi, kể cả đổ mủ mũi, mắt ngứa cũng thường được báo cáo. Sốt, suy nhược cũng thường xảy ra riêng lẻ. Cơ chế của độc tính này chưa rõ. Các báo cáo cho thấy paracetamol có thể làm giảm triệu chứng. Phụ/phụ ngoại biên được báo cáo trong khoảng 30% bệnh nhân. Vài trường hợp phụ mắt đã được báo cáo. Phụ phổi hiếm thấy (1%). Phụ/phụ ngoại biên thường nhẹ đến trung bình, ít khi phải giới hạn liều, đôi khi gây đau, thường hồi phục sau khi ngưng thuốc. Cơ chế của độc tính này chưa rõ. Triệu chứng này không kèm theo bất cứ dấu hiệu nào của suy tim, suy gan hay suy thận.

- Các tác dụng phụ sau đây cũng thường được báo cáo: Nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, rối loạn nhịp đã được báo cáo trong các nghiên cứu, nhưng không có bằng chứng rõ ràng là gemcitabin gây ra độc tính trên tim.

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

Quá liều và cách xử trí:

Không có thuốc giải độc để điều trị quá liều gemcitabin. Độc tính của thuốc trên lâm sàng chấp nhận được khi dùng từng liều đến 5,7 g truyền tĩnh mạch trong 30 phút mỗi 2 tuần. Khi nghi ngờ quá liều, nên theo dõi số lượng tế bào máu của bệnh nhân. Áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân khi cần thiết.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản: Lọ kín, nơi khô, nhiệt độ 15 - 30°C.

Để xa tầm tay của trẻ em

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

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BIDIPHAR 1
498 Nguyễn Thái Học - Tp Quy Nhơn - Bình Định - Việt Nam
Tel: 056.3846040 • Fax: 056.3846846

Ngày 23 tháng 05 năm 2012

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BIDIPHAR 1

PHÓ GIÁM ĐỐC

BIDIPHAR 1

TP. QUY NHƠN T. BÌNH ĐỊNH

Ph.S. Bạch Thị Ngọc Quỳnh



Nguyễn Văn Thanh