

IRINOTESIN

(Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền
Irinotecan hydrochloride trihydrate 20 mg/ml)

1. TÊN THUỐC

IRINOTESIN, Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền.

2. THÀNH PHẦN:

Mỗi ml có chứa:

Hoạt chất: Irinotecan hydrochloride trihydrate.....20 mg.

Tá dược: Sorbitol, acid lactic, natri hydroxide, acid hydrochlorid, nước cất pha tiêm.

3. DẠNG BÀO CHẾ:

Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền:

Dung dịch trong, không màu đến vàng nhạt.

4. THÔNG TIN LÂM SÀNG

4.1 CHỈ ĐỊNH:

Điều trị bệnh nhân ung thư kết tràng - trực tràng giai đoạn cuối:

- Phối hợp điều trị với 5-fluorouracil và acid folinic ở bệnh nhân không có hóa trị trước đó đối với giai đoạn cuối của bệnh, và
- Đơn trị liệu ở bệnh nhân đã thất bại điều trị với 5-fluorouracil.

Irinotecan phối hợp với cetuximab được chỉ định điều trị ở bệnh nhân ung thư kết tràng - trực tràng di căn biểu hiện ở thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì (EGFR) sau khi thất bại điều trị với tác nhân độc tế bào.

Irinotecan phối hợp với 5-fluorouracil, acid folinic và bevacizumab được chỉ định điều trị hàng đầu ở bệnh nhân bị ung thư biểu mô di căn do đại tràng hoặc trực tràng.

4.2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Chỉ dùng cho người lớn. Sau khi pha loãng, dung dịch truyền irinotecan có thể được truyền qua tĩnh mạch trung tâm hoặc ngoại biên.

Liều khuyến cáo:

Đơn trị liệu (đối với bệnh nhân đã điều trị trước đây)

Liều khuyến cáo của irinotecan hydrochloride trihydrate là 350 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 – 90 phút mỗi 3 tuần (xem “Cách dùng” bên dưới và mục cảnh báo và thận trọng, mục xử lý và tiêu hủy thuốc).

Điều trị phối hợp (đối với bệnh nhân chưa điều trị trước đây)

An toàn và hiệu quả của irinotecan phối hợp với 5-fluorouracil (5-FU) và acid folinic (FA) đã được đánh giá theo công thức sau (xem phần 5.1): Irinotecan thêm 5 - FU/FA trong mỗi lịch trình 2 tuần.

ở bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng.

Tiêu chảy muộn:

Bệnh nhân phải được thông báo về nguy cơ tiêu chảy muộn xảy ra sau 24 giờ sau khi dùng irinotecan và ở bất kỳ thời điểm nào trong chu kỳ tiếp theo. Đối với đơn trị liệu, thời gian trung bình khởi phát có phân lỏng đầu tiên là vào ngày thứ 5 sau khi truyền irinotecan hydrochloride trihydrate. Bệnh nhân cần nhanh chóng thông báo với bác sĩ khi xuất hiện tiêu chảy và bắt đầu điều trị thích hợp ngay lập tức.

Bệnh nhân gia tăng nguy cơ tiêu chảy là những bệnh nhân đau bụng/có xạ trị trước đó, những bệnh nhân có tăng bạch cầu trước khi điều trị, bệnh nhân có chức năng hoạt động ≥ 2 và phụ nữ. Nếu không được điều trị thích hợp, tiêu chảy có thể đe dọa mạng sống, đặc biệt nếu bệnh nhân đồng thời bị giảm bạch cầu trung tính.

Cùng với phân lỏng đầu tiên xuất hiện, bệnh nhân cần uống lượng lớn các thức uống có chứa điện giải và phải khởi đầu điều trị chống tiêu chảy phù hợp ngay lập tức.

Điều trị chống tiêu chảy sẽ được thực hiện tại khoa sử dụng irinotecan hydrochlorid trihydrate. Sau khi xuất viện, bệnh nhân cần dự trữ các thuốc đã được kê để điều trị tiêu chảy ngay khi xuất hiện. Thêm vào đó, bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ hoặc khoa điều trị sử dụng irinotecan hydrochloride trihydrate khi/nếu xuất hiện tiêu chảy.

Việc điều trị chống tiêu chảy khuyến cáo hiện tại bao gồm liều cao loperamide (4 mg cho lần đầu tiên và 2 mg mỗi 2 giờ). Cần tiếp tục việc điều trị 12 giờ sau lần cuối ra phân lỏng và không được thay đổi. Không cần dùng loperamide trong vòng 48 giờ liên tiếp ở liều đó, do nguy cơ tắc ruột, cũng như không ít hơn 12 giờ.

Ngoài điều trị chống tiêu chảy, cần dùng kháng sinh phổ rộng dự phòng khi tiêu chảy có kèm giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (số lượng bạch cầu trung tính $< 500/\text{mm}^3$).

Ngoài điều trị với kháng sinh, khuyến cáo cần nhập viện để điều trị tiêu chảy trong các trường hợp sau:

- Tiêu chảy có kèm sốt.
 - Tiêu chảy nặng (cần bù nước đường tĩnh mạch).
 - Tiêu chảy dai dẳng quá 48 giờ sau khi khởi đầu điều trị bằng liều cao loperamide.
- Không nên dùng dự phòng loperamide,

Liều khuyến cáo của Irinotecan

<https://nhathuocngocanh.com/>

hydrochloride trihydrate 180 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 – 90 phút 1 lần/ngày mỗi 2 tuần, sau đó truyền acid folinic và 5-fluorouracil.

Thông thường liều Irinotecan tương tự được dùng ở chu kỳ cuối của chế độ điều trị có irinotecan trước đó. Irinotecan không được dùng sớm hơn 1 giờ sau khi kết thúc truyền cetuximab.

Hướng dẫn hiệu chỉnh liều:

Nên dùng irinotecan sau khi hồi phục thích hợp các biến cố ngoại ý về độ 0 hoặc 1 theo thang NCI – CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – Tiêu chuẩn độc tính thường gặp của Viện Ung thư quốc gia) và khi xử lý hoàn toàn được bệnh tiêu chảy do điều trị.

Khi bắt đầu truyền, liều irinotecan, và 5FU nếu có thể, nên được giảm theo mức độ xấu nhất của các biến cố ngoại ý quan sát được trong lần truyền trước đó. Cần dùng điều trị 1 đến 2 tuần để hồi phục các biến cố ngoại ý do thuốc.

Với các biến cố dưới đây, nên áp dụng giảm liều 15 đến 20% đối với irinotecan hydrochloride trihydrate và/hoặc 5FU nếu thích hợp:

- **Độc tính huyết học (giảm bạch cầu trung tính độ 4, giảm bạch cầu trung tính có sốt (giảm bạch cầu trung tính độ 3 – 4 và sốt độ 2 – 4), giảm tiểu cầu và bạch cầu (độ 4).**
- **Độc tính không phải huyết học (độ 3 – 4)**

Khuyến cáo thay đổi liều cetuximab khi dùng đồng thời với irinotecan tham khảo phần thông tin sản phẩm.

Tham khảo phần tóm tắt đặc tính sản phẩm để thay đổi liều dùng bevacizumab khi dùng đồng thời với irinotecan/5FU/FA.

Thời gian điều trị:

Nên tiếp tục điều trị với irinotecan cho tới khi có tiến triển mong muốn hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy gan:

Đơn trị liệu: nồng độ bilirubin máu (gấp 3 lần giới hạn trên của chỉ số bình thường (ULN)) ở bệnh nhân ≤ 2 lần, cần xác định liều irinotecan khởi đầu. Ở những bệnh nhân tăng bilirubin máu và thời gian prothrombin cao hơn 50%, độ thanh thải irinotecan tăng (xem mục 5.2) và do đó nguy cơ độc tính huyết học gia tăng. Do vậy, cần tiến hành theo dõi công thức máu hàng tuần ở những bệnh nhân này.

- Ở bệnh nhân có bilirubin gấp 1,5 lần ULN, liều khuyến cáo irinotecan hydrochloride trihydrate là 350 mg/m².
- Ở bệnh nhân bilirubin gấp từ 1,5 – 3 lần ULN, liều khuyến cáo irinotecan hydrochloride trihydrate là 200 mg/m².
- Bệnh nhân có bilirubin vượt quá 3 lần ULN không nên điều trị với irinotecan (xem mục 4.3 và mục 4.4).

Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan điều trị irinotecan dạng phối hợp.

Bệnh nhân suy thận:

Không khuyến cáo sử dụng irinotecan ở bệnh nhân suy thận, do các nghiên cứu trên các đối tượng này chưa được thực hiện (xem

thậm chí ở bệnh nhân từng bị tiêu chảy chậm trong chu kỳ điều trị trước.

Ở bệnh nhân từng bị tiêu chảy nặng, khuyến cáo giảm liều cho các chu kỳ tiếp theo (xem mục 4.2).

Huyết học:

Khuyến cáo theo dõi công thức máu hàng tuần trong thời gian điều trị với irinotecan.

Bệnh nhân cần được biết về nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và tín hiệu sốt. Sốt giảm bạch cầu trung tính (nhiệt độ > 38°C và số lượng bạch cầu trung tính ≤ 1000/mm³) cần cấp cứu ở bệnh viện với kháng sinh phổ rộng dùng đường tĩnh mạch.

Những bệnh nhân đã từng bị các biến cố huyết học nghiêm trọng, khuyến cáo giảm liều ở những lần dùng tiếp theo (xem mục 4.2).

Có sự gia tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và độc tính huyết học ở những bệnh nhân tiêu chảy nặng. Cần xét nghiệm công thức máu ở những bệnh nhân tiêu chảy nặng.

Suy gan:

Cần xét nghiệm chức năng gan từ đầu và trước mỗi chu kỳ điều trị.

Theo dõi công thức máu hàng tuần ở những bệnh nhân có bilirubin nằm trong khoảng 1,5 đến 3 lần ULN, do sự giảm độ thanh thải irinotecan (xem mục 5.2) và do đó gia tăng nguy cơ độc tính huyết học ở những đối tượng này. Không nên dùng irinotecan ở những bệnh nhân có bilirubin > 3 lần ULN (xem mục 4.3).

Buồn nôn và nôn:

Khuyến cáo dự phòng thuốc chống nôn trước mỗi đợt điều trị với irinotecan. Nôn và buồn nôn được báo cáo thường xuyên. Bệnh nhân bị nôn kèm tiêu chảy chậm cần được nhập viện điều trị càng sớm càng tốt.

Hội chứng cholinergic cấp:

Nếu xuất hiện hội chứng cholinergic cấp (tiêu chảy sớm và một loạt các triệu chứng khác như vã mồ hôi, đau quặn bụng, co đồng tử, chảy nước mắt và tiết nước bọt), dùng atropine sulphate (tiêm dưới da 250 µg) trừ khi có chống chỉ định lâm sàng (xem mục 4.8). Cần thận trọng ở bệnh nhân hen suyễn. Ở bệnh nhân từng bị hội chứng cholinergic, khuyến cáo dùng dự phòng atropine sulphate ở lần dùng irinotecan tiếp theo.

Rối loạn hô hấp:

Bệnh phổi kẽ dưới dạng thâm nhiễm phổi ít gặp trong quá trình điều trị với irinotecan. Bệnh có thể gây tử vong. Các yếu tố nguy cơ có thể liên quan đến sự phát triển bệnh phổi kẽ bao gồm sử dụng thuốc độc với phổi, xạ trị và các yếu tố kích thích cụm khuẩn. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ cần được theo dõi nghiêm ngặt các triệu chứng bệnh phổi trước và trong quá trình điều trị với irinotecan.

Người cao tuổi:

Do tần số lớn hơn bị giảm chức năng sinh học, đặc biệt là chức năng gan, cần thận trọng lựa chọn liều dùng ở người cao tuổi (xem mục 4.2).

Bệnh nhân tắc ruột:

Không dùng irinotecan ở bệnh nhân cho tới khi được xử trí tắc ruột (xem mục 4.3).

mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng và mục 5.2. <https://nhathuocngocanh.com/>

Người cao tuổi:

Không có nghiên cứu dược động học cụ thể được tiến hành ở người cao tuổi. Tuy nhiên, cần phải lựa chọn liều cẩn thận ở đối tượng này do tần số lớn hơn hoặc chức năng sinh học suy giảm. Nhóm đối tượng này cần yêu cầu theo dõi nghiêm ngặt (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng).

Trẻ em:

Không nên dùng thuốc ở trẻ em.

Cách dùng:

Irinotecan là chất độc tế bào, thông tin về pha dịch truyền, các thận trọng đặc biệt về tiêu hủy và xử lý xem mục 6.6 xử lý và tiêu hủy thuốc.

Không nên truyền tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch ngắn hơn 30 phút hoặc lâu hơn 90 phút.

Thời gian điều trị:

Nên tiếp tục điều trị với irinotecan tới khi có tiến triển mong muốn hoặc gặp độc tính không thể chấp nhận được.

4.3 CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Viêm ruột mạn tính và/hoặc tắc ruột (xem mục 4.4 cảnh báo và thận trọng).
- Có tiền sử mẫn cảm nghiêm trọng với irinotecan hydrochloride trihydrate hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Có thai và đang nuôi con bú (xem mục 4.4 và mục 4.6).
- Bilirubin > 3 lần ULN (xem mục 4.4).
- Suy tủy xương nặng.
- Chức năng hoạt động theo WHO > 2.
- Dùng đồng thời với thảo dược St John's Wort (xem mục 4.5).
- Để thêm chống chỉ định của cetuximab hoặc bevacizumab, tham khảo thông tin sản phẩm của các thuốc này.

4.4 THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO:

Nên hạn chế dùng irinotecan ở các đối tượng đặc biệt là có hóa trị liệu độc tế bào và chỉ nên dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có đủ trình độ chuyên môn về sử dụng hóa trị liệu chống ung thư.

Do tính chất và tỉ lệ các biến cố bất lợi, irinotecan sẽ chỉ được kê trong các trường hợp dưới đây sau khi lợi ích mong muốn nhiều hơn nguy cơ do điều trị có thể gặp phải:

- Ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, đặc biệt là chức năng hoạt động theo WHO (WHO performance status) = 2.
- Ở một vài trường hợp hiếm khi bệnh nhân được coi là không theo các khuyến cáo về quản lý các biến cố bất lợi (cần thiết cho điều trị chống tiêu chảy trực tiếp hoặc kéo dài phối hợp với truyền dịch khi khởi phát tiêu chảy chậm). Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân này.

Khi đơn trị liệu irinotecan, thường kê thuốc với liều mỗi 3 tuần. Tuy nhiên, liều kê theo tuần (xem mục 5.1) được xem xét ở bệnh nhân có thể cần theo dõi chặt chẽ hơn hoặc

Bệnh nhân suy thận:

Chưa có nghiên cứu được thực hiện trên nhóm bệnh nhân này (xem mục 4.2 và mục 4.3).

Khác:

Do thuốc có chứa sorbitol nên không thích hợp dùng cho bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền.

Các trường hợp ít gặp ở bệnh nhân suy thận quan sát thấy hạ huyết áp hoặc suy tuần hoàn ở bệnh nhân từng bị mất nước do tiêu chảy và/hoặc nôn, hoặc nhiễm trùng.

Cần thực hiện các biện pháp tránh thai trong khi điều trị và ít nhất 3 tháng sau ngưng điều trị.

Dùng đồng thời irinotecan với một thuốc ức chế (ví dụ ketoconazole) hoặc cảm ứng (ví dụ rifampicin, carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin, St John's Wort) men CYP 3A4 có thể thay đổi sự chuyển hóa irinotecan, cần tránh dùng đồng thời (xem mục 4.5).

4.5 TƯƠNG TÁC THUỐC:

Không thể loại trừ tương tác giữa irinotecan và các tác nhân chẹn thần kinh cơ. Do irinotecan có tác dụng kháng cholinesterase, các thuốc có tác dụng kháng cholinesterase có thể kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của suxamethonium và các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực có thể bị kháng. Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc đã biết có ức chế (ví dụ ketoconazole) hoặc cảm ứng (ví dụ rifampicin, carbamazepine, phenobarbital hoặc phenytoin) sự chuyển hóa thuốc bởi cytochrome P450 3A4. Dùng đồng thời irinotecan với một chất ức chế/cảm ứng đường chuyển hóa này có thể thay đổi sự chuyển hóa của irinotecan và cần tránh (xem mục 4.4).

Bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy nặng, giảm bạch cầu, hoặc giảm bạch cầu trung tính đối với dạng phối hợp bevacizumab và irinotecan cần điều chỉnh liều irinotecan như hướng dẫn trong mục 4.2 *liều lượng và cách dùng*.

4.6 SỬ DỤNG TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Không có thông tin về sử dụng irinotecan trên phụ nữ có thai. Irinotecan đã cho thấy độc với thai nhi, trẻ sơ sinh và gây quái thai ở thỏ và chuột. Do vậy, không dùng thuốc trong thời kỳ có thai (xem mục 4.3 và mục 4.4).

Phụ nữ có khả năng mang thai:

Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ dùng irinotecan cần được tư vấn tránh mang thai, và thông báo cho bác sĩ điều trị ngay lập tức khi có thai. (xem mục 4.3 và mục 4.4).

Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ cần thực hiện các biện pháp tránh thai, và cả ở bệnh nhân nam trong và ít nhất 3 tháng sau khi ngưng điều trị.

Nuôi con bú:

Ở chuột nuôi con bú, irinotecan gắn ^{14}C được tìm thấy trong sữa. Không rõ irinotecan có được tiết vào sữa người hay không. Do vậy, do nguy cơ gặp các phản ứng ngoại ý ở trẻ bú mẹ, cần ngưng cho con bú trong thời kỳ điều trị với irinotecan (xem mục 4.3).

4.7 ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng chóng mặt hoặc rối loạn thị giác có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi dùng irinotecan, và tư vấn không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu xuất hiện những triệu chứng này.

4.8 TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tác dụng không mong muốn trình bày chi tiết trong phần này tham khảo irinotecan. Không có bằng chứng về đặc tính an toàn của irinotecan bị ảnh hưởng với cetuximab hoặc ngược lại. Khi phối hợp với cetuximab, các tác dụng không mong muốn được báo cáo bổ sung là những tác dụng dự đoán với cetuximab (như 88% nổi mụn trứng cá). Các phản ứng ngoại ý sau được coi có khả năng xảy ra hoặc có thể liên quan đến dùng irinotecan hydrochlorid trihydrate đã được báo cáo ở 765 bệnh nhân dùng liều khuyến cáo 350 mg/m^2 trong đơn trị liệu, và ở 145 bệnh nhân điều trị với irinotecan hydrochlorid trihydrate phối hợp với 5-FU/FA trong lịch trình mỗi 2 tuần với liều khuyến cáo 180 mg/m^2 .

Với quy ước: Rất hay gặp ($\geq 1/10$); Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); Rất hiếm ($< 1/10000$).

Rối loạn tiêu hóa:

Tiêu chảy muộn:

Tiêu chảy (xảy ra quá 24 giờ sau khi dùng thuốc) là một độc tính giới hạn liều của thuốc.

Trong đơn trị liệu:

Rất hay gặp: Tiêu chảy nặng quan sát thấy ở 20% bệnh nhân theo khuyến cáo xử trí bệnh tiêu chảy. Trong các chu kỳ đánh giá, 14% bệnh nhân bị tiêu chảy nặng. Thời gian trung bình bắt đầu có phân lỏng là vào ngày 5 sau khi truyền irinotecan hydrochloride trihydrate.

Trong điều trị phối hợp:

Rất hay gặp: Tiêu chảy nặng quan sát thấy ở 13,1% bệnh nhân theo khuyến cáo quản lý bệnh tiêu chảy. Trong các chu kỳ đánh giá, 3,9% gặp tiêu chảy nặng.

Ít gặp: Các trường hợp viêm đại tràng màng giả đã được báo cáo, một trong số đó đã được ghi nhận có vi khuẩn (*Clostridium difficile*).

Buồn nôn và nôn:

Đơn trị liệu:

Rất hay gặp: Buồn nôn và nôn nghiêm trọng ở khoảng 10% bệnh nhân được điều trị với thuốc chống nôn.

Điều trị phối hợp:

Hay gặp: Quan sát thấy tỉ lệ thấp hơn bị buồn nôn và nôn nghiêm trọng (tương ứng 2,1% và 2,8% bệnh nhân).

Mất nước:

Hay gặp: Mất nước do tiêu chảy và/hoặc nôn.

Ít gặp: Các trường hợp suy thận, quan sát

tiếp tục xảy ra. Phản ứng ngoại ý đáng chú ý nhất được báo cáo là giảm bạch cầu trung tính nặng và tiêu chảy nặng. Không rõ có thuốc giải độc irinotecan. Cần tiến hành chăm sóc tối đa nhằm ngăn mất nước do tiêu chảy và điều trị bất kỳ các biến chứng nhiễm trùng.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Tác nhân chống ung thư khác.

Mã ATC: L01XX19.

Dữ liệu trên thực nghiệm:

Irinotecan là một dẫn chất bán tổng hợp của camptothecin. Là một tác nhân chống ung thư ức chế đặc hiệu DNA topoisomerase I. Thuốc bị chuyển hóa bởi carboxylesterase ở hầu hết các mô thành SN-38 có hoạt lực mạnh hơn irinotecan đối với topoisomerase I tinh khiết và có tác dụng độc tế bào mạnh hơn irinotecan chống lại một số dòng tế bào ung thư ở chuột và người. Sự ức chế DNA topoisomerase bởi irinotecan hoặc SN-38 gây tổn thương chuỗi đơn DNA, chặn sự sao chép DNA và chịu trách nhiệm gây độc tế bào. Người ta thấy hoạt động gây độc tế bào phụ thuộc vào thời gian và đặc trưng với phase S.

5.2 DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Mức độ các độc tính chính xảy ra với irinotecan (ví dụ giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy) liên quan tới diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của thuốc gốc và chất chuyển hóa SN-38. Quan sát thấy sự tương quan đáng kể giữa độc tính huyết học (giảm số lượng bạch cầu và bạch cầu trung tính ở mức thấp nhất) hoặc mức độ tiêu chảy với giá trị AUC của irinotecan và chất chuyển hóa SN-38 trong đơn trị liệu.

Trong 1 nghiên cứu phase I trên 60 bệnh nhân với chế độ liều $100 - 750\text{ mg/m}^2$ truyền tĩnh mạch trong 30 phút mỗi 3 tuần, irinotecan cho thấy đặc tính thải trừ 2 pha hoặc 3 pha. Độ thanh thải huyết tương trung bình là 15 L/giờ/m^2 và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}) là 157 L/m^2 . Thời gian bán thải trung bình trong pha đầu tiên của mô hình 3 pha là 12 phút, pha thứ 2 là 2,5 giờ, và pha cuối là 14,2 giờ. SN-38 cho thấy đặc tính thải trừ 3 pha với thời gian bán thải trung bình của pha cuối là 13,8 giờ. Tại thời điểm kết thúc truyền, ở liều khuyến cáo 350 mg/m^2 , nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của irinotecan và SN-38 tương ứng là $7,7\text{ }\mu\text{g/ml}$ và 56 ng/ml , và AUC trung bình tương ứng là $34\text{ }\mu\text{g.giờ/ml}$ và $451\text{ }\mu\text{g.giờ/ml}$. Đã quan sát thấy sự chênh lệch lớn về các thông số dược động học giữa các cá thể đối với SN-38.

Phân tích dược động học trên các đối tượng đối với irinotecan đã được tiến hành trên 148 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn, đã điều trị với một vài chế độ và ở những liều khác nhau trong thử nghiệm phase II. Các thông số dược động học dự đoán với mô hình 3 pha giống như đã quan sát được trong nghiên cứu phase I. Toàn bộ các nghiên cứu đã cho thấy giá trị AUC của irinotecan (CPT-11) và SN-38 tăng lên tỉ lệ thuận với liều irinotecan dùng; dược động học của chúng không phụ thuộc vào liều.

Hay gặp: Quan sát thấy tạo bọt đen do irinotecan và/hoặc loperamide, bao gồm:

- Đơn trị liệu: < 10% bệnh nhân.
- Điều trị phối hợp: 3,4% bệnh nhân.

Ít gặp: Tắc ruột, hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Hiếm gặp: Viêm kết tràng, bao gồm viêm manh tràng, thiếu máu cục bộ, viêm loét đại tràng và thủng ruột.

Các trường hợp viêm tụy triệu chứng và không triệu chứng có liên quan đến điều trị bằng irinotecan.

Các tác động nhẹ khác bao gồm chán ăn, đau bụng và viêm niêm mạc.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Giảm bạch cầu trung tính là tác dụng độc giới hạn liều. Giảm bạch cầu trung tính có thể hồi phục và không gây tích lũy; từ ngày trung bình đến thấp nhất là 8 ngày ở cả đơn trị liệu và điều trị phối hợp.

Đơn trị liệu:

Rất hay gặp: Giảm bạch cầu trung tính quan sát thấy ở 78,7% bệnh nhân và 22,6% bệnh nhân là nghiêm trọng (số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³). Trong các chu kỳ đánh giá, 18% bệnh nhân có số lượng bạch cầu dưới 1000/mm³ bao gồm 7,6% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³. Thường sẽ phục hồi vào ngày 22.

Thiếu máu đã được báo cáo ở khoảng 58,7% bệnh nhân (8% có hemoglobin < 80 g/l; và 0,9% < 65 g/l).

Hay gặp: Sốt kèm giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng đã được báo cáo ở 6,2% bệnh nhân và ở 1,7% các chu kỳ điều trị. Nhiễm khuẩn xuất hiện ở khoảng 10,3% bệnh nhân (2,5% các chu kỳ) và liên quan giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng ở khoảng 5,3% bệnh nhân (1,1% chu kỳ), và có 2 trường hợp dẫn tới tử vong.

Giảm tiểu cầu (< 100.000/mm³) đã quan sát thấy ở 7,4% bệnh nhân và 1,8% chu kỳ với 0,9% có số lượng tiểu cầu ≤ 50.000/mm³ và 0,2% các chu kỳ. Gần như toàn bộ bệnh nhân cho thấy hồi phục vào ngày 22.

Điều trị phối hợp:

Rất hay gặp: Giảm bạch cầu trung tính quan sát thấy ở 82,8% bệnh nhân và nghiêm trọng ở 9,8% bệnh nhân (số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³). Trong các chu kỳ đánh giá, 67,3% bệnh nhân có số lượng bạch cầu dưới 1000/mm³ bao gồm 2,7% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³. Thường bệnh nhân sẽ hồi phục hoàn toàn trong vòng 7 – 8 ngày.

Thiếu máu được báo cáo ở 97,2% bệnh nhân (2,1% có hemoglobin < 80 g/l)

Giảm tiểu cầu (< 100.000/mm³) đã quan sát thấy ở 32,6% bệnh nhân và 21,8% các chu kỳ điều trị. Không quan sát thấy giảm tiểu cầu nghiêm trọng (< 50.000/mm³). Đã có báo cáo về 1 trường hợp giảm tiểu cầu ngoại biên có các kháng thể kháng tiểu cầu.

Hay gặp: Sốt kèm giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng đã được báo cáo ở 3,4% bệnh nhân và 0,9% các chu kỳ.

Nhiễm khuẩn xuất hiện ở khoảng 2% bệnh nhân (0,5% của chu kỳ điều trị) và liên quan tới giảm bạch cầu trung tính nặng ở khoảng 2,1% bệnh nhân (0,5% các chu kỳ), và có 1 trường hợp tử vong.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Ít gặp: Suy thận, hạ huyết áp hoặc suy tuần hoàn tim đã quan sát thấy ở bệnh nhân đã

Các nghiên cứu về chuyển hóa và cân bằng khối lượng với thuốc được gắn ¹⁴C cho thấy hơn 50% liều irinotecan truyền tĩnh mạch đào thải dạng không đổi, với 33% trong phân, chủ yếu qua mật và 22% trong nước tiểu.

2 con đường chuyển hóa chiếm ít nhất 12% liều:

- Thủy phân bởi carboxylesterase thành chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38. SN-38 chủ yếu chuyển hóa bằng liên hợp với acid glucuronic, và thải trừ qua mật và thận (ít hơn 0,5% liều irinotecan). SN-38 glucuronite sau đó có thể bị thủy phân trong ruột.
- Oxy hóa phụ thuộc enzyme cytochrome P450 3A dẫn tới mở vòng piperidine và hình thành APC (dẫn xuất của acid aminopentanoic) và NPC (dẫn xuất của amin chính) (xem mục 4.5)

Irinotecan dạng không đổi là thành phần chính trong huyết tương, sau đó là APC, SN-38 glucuronide và SN-38. Chỉ SN-38 có tác dụng độc tế bào đáng kể.

Độ thanh thải irinotecan giảm khoảng 40% ở bệnh nhân tăng bilirubin máu từ 1,5 – 3 lần giá trị trên của chỉ số bình thường (ULN). Ở những bệnh nhân này, liều irinotecan 200 mg/m² dẫn tới nồng độ thuốc tương đương trong huyết tương so với quan sát thấy ở liều 350 mg/m² ở bệnh nhân ung thư có thông số chức năng gan bình thường.

6. THÔNG TIN SẢN PHẨM

6.1 HẠN DÙNG:

Hạn dùng của sản phẩm này không vượt quá 36 tháng tính từ ngày sản xuất.

* Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

6.2 BẢO QUẢN:

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Không làm lạnh.

Bảo quản thuốc được pha loãng, xem mục 6.3.

6.3 Các thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Sau khi pha: Độ ổn định về lý hóa của thuốc sau khi pha trong dung dịch tiêm truyền khuyến cáo (xem mục 6.5) đã được chứng minh trong vòng 24 giờ ở 30°C và trong 48 giờ ở 2 – 8°C.

Từ góc độ vi sinh học, trừ khi phương pháp mở và pha loãng ngăn ngừa được các nguy cơ nhiễm khuẩn, nên dùng thuốc ngay sau khi pha.

Nếu không dùng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản là trách nhiệm của người sử dụng.

6.4 Quy cách đóng gói

Lọ thủy tinh màu nâu (loại I) với nắp cao su bromobutylic và nắp kim loại (nhôm) với vòng đệm polypropylene.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ 40mg/2ml

Hộp 1 lọ 100mg/5ml

6.5 Xử lý và tiêu hủy thuốc:

Xử lý:

Giống như các tác nhân chống ung thư, cần thận trọng khi xử lý irinotecan. Pha loãng nên thực hiện trong môi trường vô trùng bởi người có trình độ trong lĩnh vực được chỉ định. Cần cảnh báo tránh tiếp xúc với da và

https://nhathuocngocanh.com/ nghiêm trọng thoáng qua đã quan sát thấy ở 9% bệnh nhân đơn trị liệu và ở 1,4% bệnh nhân điều trị phối hợp. Triệu chứng chính là tiêu chảy sớm và một loạt các triệu chứng khác như đau bụng, viêm mũi, viêm kết mạc, hạ huyết áp, giãn mạch, vã mồ hôi, ớn lạnh, mệt mỏi, chóng mặt, rối loạn thị giác, co đồng tử, chảy nước mắt và tăng tiết nước bọt xuất hiện trong khi truyền irinotecan hydrochlorid trihydrate hoặc trong vòng 24 giờ sau khi truyền irinotecan hydrochlorid trihydrate. Những triệu chứng này biến mất sau khi dùng atropine (xem mục 4.4).

Suy nhược nghiêm trọng thấy ở < 10% bệnh nhân đơn trị liệu hoặc 6,2% bệnh nhân điều trị phối hợp. Mỗi quan hệ nhân quả với irinotecan chưa được công bố rõ ràng.

Sốt mà không nhiễm khuẩn hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng xảy ra ở 12% bệnh nhân đơn trị liệu và 6,2% bệnh nhân điều trị phối hợp.

Ít gặp: Báo cáo về phản ứng nhẹ tại vị trí truyền.

Rối loạn tim:

Hiếm gặp: Hạ huyết áp trong hoặc sau khi truyền.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Ít gặp: Viêm phổi kẽ ở dạng thâm nhiễm phổi. Các tác động sớm như khó thở đã được báo cáo. (xem mục 4.4)

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hay gặp: Rụng tóc có hồi phục.

Ít gặp: phản ứng da nhẹ.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Ít gặp: Phản ứng dị ứng nhẹ.

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Hiếm gặp: Các ảnh hưởng sớm như co cơ hoặc chuột rút và dị cảm đã được báo cáo.

Xét nghiệm:

Rất hay gặp: Đối với điều trị phối hợp, nồng độ trong huyết thanh (độ 1 và 2) của cả ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate amino transferase), phosphatase kiềm và bilirubin đã quan sát thấy tương ứng ở 15%, 11%, 11% và 10% bệnh nhân mà không có di căn gan tiến triển. Tăng độ 3 đã quan sát thấy tương ứng ở 0%, 0%, 0% và 1% bệnh nhân. Không quan sát thấy độ 4.

Hay gặp: Đối với đơn trị liệu, quan sát thấy tăng thoáng qua, nhẹ và trung bình nồng độ trong huyết thanh của cả transaminase, phosphatase kiềm hoặc bilirubin tương ứng ở 9,2%; 8,1% và 1,8% bệnh nhân, mà không có di căn gan tiến triển. Nồng độ creatinine trong huyết thanh tăng thoáng qua, nhẹ đến trung bình quan sát thấy ở 7,3% bệnh nhân. Hiếm gặp: hạ kali và natri máu hầu như liên quan với tiêu chảy và nôn.

Rất hiếm gặp: tăng amylase và/hoặc lipase.

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất hiếm gặp: Rối loạn ngôn ngữ do truyền irinotecan.

*** Xin thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng.**

4.9 QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ KHI QUÁ LIỀU:

Đã có những báo cáo về quá liều ở mức liều xấp xỉ 2 lần liều điều trị khuyến cáo mà có

chỉ dùng đường tĩnh mạch sau khi được pha loãng trước với các dung môi được khuyến cáo như dung dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Rút lượng cần thiết theo liều dùng của dung dịch đậm đặc để pha truyền Irinotesin bằng 1 ống tiêm có phân liều và bơm vào 1 túi hoặc chai truyền có chứa 250 ml dung dịch pha loãng. Nên lắc trộn dịch truyền bằng tay.

Thời gian truyền từ 30 phút đến 90 phút.

Không được dùng Irinotesin bolus hay truyền ngoài đường tĩnh mạch.

Độ ổn định về lý hóa của thuốc sau khi pha loãng đã được chứng minh trong vòng 24 giờ ở 30°C và trong 48 giờ ở 2 – 8°C.

Nếu quan sát thấy bất kỳ tua trong lọ hoặc sau khi pha, cần loại bỏ sản phẩm theo quy trình chuẩn cho các tác nhân độc tế bào.

Hướng dẫn bảo vệ khi pha dung dịch tiêm truyền irinotecan:

1. Sử dụng phòng bảo vệ, mang găng tay cũng như áo choàng bảo vệ. Nếu không có phòng bảo vệ, cần che miệng và mang kính bảo hộ.

2. Các đồ chứa đã được mở, như lọ tiêm và chai dung dịch truyền và ống truyền đã sử dụng, xi lanh, ống thông, tuýp, và phần thuốc độc tế bào thừa cần được coi là chất thải độc hại và xử lý thu hồi như hướng dẫn cho xử lý chất thải độc hại.

3. Làm theo hướng dẫn bên dưới trong trường hợp bị tràn, đổ:

- Mặc quần áo bảo vệ.
- Phần thủy tinh vỡ cần được thu dọn và đặt vào thùng chứa chất thải độc hại.
- Các bề mặt bị nhiễm phải được rửa sạch với lượng lớn nước lạnh.
- Các bề mặt đã được rửa sạch phải được tiêu hủy hoàn toàn và các vật liệu dùng để tiêu hủy phải được xử lý như chất thải độc hại.

4. Trong trường hợp irinotecan tiếp xúc với da, vùng da phải được rửa sạch với nhiều nước và sau đó rửa với xà phòng và nước. Trong trường hợp tiếp xúc với niêm mạc, rửa sạch vùng tiếp xúc bằng nước. Nếu có bất kỳ khó chịu nào, liên hệ với bác sĩ.

5. Trong trường hợp irinotecan tiếp xúc với mắt, rửa sạch với lượng lớn nước. Liên hệ với bác sĩ nhãn khoa ngay lập tức.

Tiêu hủy:

Tất cả các vật dụng sử dụng cho việc pha chế, truyền thuốc hoặc những vật dụng khác tiếp xúc với irinotecan phải được tiêu hủy theo hướng dẫn tiêu hủy các chất gây độc tế bào.

7. Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Để xa tầm tay trẻ em

Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Xin thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ bất kỳ tác dụng phụ gặp phải không được liệt kê trong tờ hướng dẫn này.

8. Sản xuất bởi:

ACTAVIS ITALY SPA

Viale Pasteur 10, Nerviano, Milan, I 20014, Italy.

