

Rx

**BIGEMAX 1g**Bột đông khô pha tiêm  
THUỐC ĐỘC**Thành phần:** Mỗi lọ bột đông khô pha tiêm chứaGemcitabin hydroclorid tương ứng .....1 g Gemcitabin  
Tá dược vừa đủ (D-Manitol, Natri acetat trihydrat, NaOH)  
....1 lọ**Dạng bào chế:** Bột đông khô pha tiêm.**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 vào 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 500-2.592 mg/m<sup>2</sup>, truyền trong 0,4 đến 1,2 giờ, các chỉ số dược 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/m<sup>2</sup> đối với nữ và 17,5 l/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> đến 92,2 l/giờ/m<sup>2</sup> 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 đề nghị 1.000 mg/m<sup>2</sup>, truyền trong 30 phút dù độ thanh thải có thấp nhưng cũng không cần giảm liều (cả nam lẫn nữ). Độ thanh thải ở thận: 2-7 l/giờ/m<sup>2</sup> trong đó dưới 10% thuốc được thải trừ ở dạng không thay đổi.

- 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 triphosphate (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
- Tác dụng điều trị khác: Gemcitabin cũng có tác dụng trong carcinoma phổi tế bào nhỏ thể tiến triển, buồng trứng, vú. Có một số đáp ứng với thuốc trong điều trị ung thư bàng quang tiến triển.

\* Bệnh nhân dùng gemcitabin có thể có cải thiện trên lâm sàng, hoặc tăng tỉ lệ sống hoặc cả hai.

**Liều lượng và cách dùng:****Liều dùng:****- Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:**

+ Dùng đơn trị liệu: Ở người lớn, liều đề nghị của gemcitabin là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lập lại liều này mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần, tiếp theo đó ngưng 1 tuần. Sau đó lập lại chu kỳ 4 tuần này. Giảm liều thuốc dựa vào mức độ độc tính xảy ra trên bệnh nhân

+ Dùng kết hợp: Ở người lớn, gemcitabin được nghiên cứu dùng kết hợp với cisplatin theo 2 phác đồ sau:

**Phác đồ 3 tuần:** Dùng gemcitabin 1.250 mg/m<sup>2</sup>, tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1 và 8 của một chu kỳ 21 ngày. Phác đồ 3 tuần dùng cisplatin 75-100 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 của chu kỳ 21 ngày, trước khi dùng gemcitabin. Có thể giảm liều dựa vào mức độ độc ở mỗi bệnh nhân.

**Phác đồ 4 tuần:** Dùng gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup>, tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào ngày 1, 8 và 15 của một chu kỳ 28 ngày. Phác đồ 4 tuần dùng cisplatin 75-100 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 của chu kỳ 28 ngày, sau khi dùng gemcitabin. Có thể giảm liều dựa vào mức độ độc ở mỗi bệnh nhân.

- **Ung thư tụy:** Ở người lớn, liều đề nghị của gemcitabin là 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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:** Ở bệnh nhân ung thư bàng quang không dung nạp cisplatin trong trị liệu kết hợp, nên xem xét dùng đơn trị liệu gemcitabin.

+ Dùng đơn trị liệu: Ở người lớn, liều đề nghị của gemcitabin là 1.250 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào các ngày 1, 8 và 15 của chu kỳ 28 ngày. Sau đó lập lại chu kỳ 4 tuần này.

+ Dùng kết hợp: Ở người lớn, khi kết hợp với cisplatin, liều đề nghị của gemcitabin là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút vào các ngày 1, 8 và 15 của chu kỳ 28 ngày. Cisplatin ở liều khuyến cáo 70 mg/m<sup>2</sup> ngày thứ 1 sau khi dùng gemcitabin hay vào ngày thứ 2 của mỗi chu kỳ 28 ngày. Sau đó lập lại chu kỳ 4 tuần này. Giảm liều thuốc dựa vào mức độ độc tính xảy ra trên bệnh nhân. Một thử nghiệm lâm sàng cho thấy suy tủy nhiều hơn khi dùng cisplatin ở liều 100 mg/m<sup>2</sup>.

- **Ung thư vú:** Ở người lớn, gemcitabin dùng kết hợp với một paclitaxel, gemcitabin (1.250 mg/m<sup>2</sup>) được khuyến cáo tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút, vào ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) được tiêm truyền tĩnh mạch trong hơn 3 giờ sau khi dùng gemcitabin.

**Chú ý:**

\* Trước mỗi liều dùng nên theo dõi 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.

\* 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 lọ 200 mg và ít nhất là 25 ml Natri clorid 0,9% vào lọ 1 g. Lắc để hòa tan thuốc.

- 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 hydroclorid tương kỵ vật lý với aciclovir natri, amphotericin B, cefoperazon natri, cefotaxim natri, furosemid, ganciclovir natri, imipenem, cilastatin natri, irinotecan, methotrexate natri, methylprednisolon natri succinat, mezlocillin natri, mitomycin, piperacillin natri, piperacillin natri với tazobactam, prochlorperazine edisilat.

**Chống chỉ định:** Bệnh nhân quá mẫn với Gemcitabin.

#### **Thận trọng:**

- Bệnh nhân suy tủy.

- Bệnh nhân bị suy thận, suy gan.

- Nên theo dõi sát bệnh nhân dùng gemcitabin. Cần có các phương tiện xét nghiệm cận 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 gemcitabin 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 dược động học, độc tính và 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 ngừng lại vì độc tính phổi bất ngờ.

- 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 cận lâm sàng: Thận trọng khi khởi đầu điều trị cho các bệnh nhân bị suy tủy xương. Giống như các thuốc điều trị ung thư khác khi áp dụng phương pháp hóa trị liệu phối hợp hoặc liên tục nên lưu tâm đến khả năng suy tủy 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 tủy do thuốc. Số lượng tế bào máu ngoại vi có thể tiếp tục giảm sau khi đã ngừng 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 động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:** Gemcitabin đã được báo cáo là gây chững ngủ gà, từ nhẹ đến trung bình, không nên lái xe, điều khiển máy móc khi đang dùng gemcitabin.

#### **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.

- Gan: Bất thường về men transaminase của gan xảy ra ở 2/3

bệnh nhân, nhưng thường nhẹ, không tiến triển, và hiếm khi phải ngừng thuốc. Tuy vậy, nên cẩn thận khi dùng gemcitabin cho bệnh nhân suy gan.

- Đường tiêu hóa: Buồn nôn, nôn xảy ra trên 1/3 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, cẩn thận khi dùng gemcitabin cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

- Dị 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. Tróc vảy da, nổi mụn nước, loét hiếm khi được báo cáo.

- Các phản ứng đến phổi: 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. 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, thường tự khỏi không cần điều trị đặc hiệu. Cơ chế của chứng khó thở này chưa được biết và sự liên quan với gemcitabin cũng không rõ ràng.

- Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, rối loạn nhịp tim đã được báo cáo trong các nghiên cứu, nhưng không có bằng chứng rõ ràng là gemcitabin gây độc tính trên tim.

- 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, đổ mồ hôi, mất ngủ cũng thường được báo cáo. Cơ chế của độc tính này chưa rõ. Các báo cáo cho thấy paracetamol có thể làm giảm triệu chứng. Phù/phù ngoại biên được báo cáo trong khoảng 30% bệnh nhân. Vài trường hợp phù mắt đã được báo cáo. Phù phổi hiếm thấy (1%). Phù/phù 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.

**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:** Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

#### **Để xa tầm tay 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**

#### **Cơ sở sản xuất:**

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

Trụ sở chính: 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam.

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 \* Fax: 0256.3846846.

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty cổ phần Dược - Trang thiết bị y tế Bình Định (BIDIPHAR)

Nhà máy công nghệ cao Nhơn Hội: Lô A3.01 - A3.02 - A3.03, Khu A Khu kinh tế Nhơn Hội, xã Nhơn Hội, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam.