

226/97



Itemnumber:	_____
Size in mm:	38 x 38 x 70 mm
Colours:	Pantone 185 C
	Pantone 420 C
	Grau HKS 92 K
Code:	617
Label position:	_____
Information:	_____
Is the supplier allowed to edit the file for printing adjustments?	
YES	☐
NO	☒
Designed by:	_____

(SINGAPORE) PTE LTD
VĂN PHÒNG
ĐẠI DIỆN
TẠI
T.P HỒ CHÍ MINH
NOVARTIS SINGAPORE

1 vial of 10ml

Alexan 500mg/10ml
Cytarabine

Solution for injection.
IV, SC.

Manufacturer:
Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11,
4866 Unterach am Attersee, Áo.

1 vial contains:
500mg cytarabine,
lactic acid, sodium
lactate and water for
injection. For single
use only. Do not store
above 30°C.

Manuf. date:

Batch no:

Expiry date:



Itemnumber: _____

Size in mm: 62 x 21 m

Colours: <u>Pantone 185 C</u>	_____
<u>Pantone 420 C</u>	_____
<u>Schwarz C</u>	_____

Code: 13

Label position: M4

Information: _____

Is the supplier allowed to edit the file for printing adjustments?

YES ☐ NO ☒

Designed by: _____

Rx_Thuốc bán theo đơn

ALEXAN

Tiêm tĩnh mạch (tiêm truyền hoặc tiêm), tiêm dưới da

1. Tên thuốc: ALEXAN

2. Thành phần thuốc:

1 ml dung dịch có chứa 50,0 mg cytarabin.

Các tá dược: natri lactat, acid lactic, nước cất pha tiêm.

3. Dạng bào chế của thuốc:

Dung dịch tiêm/tiêm truyền

Dung dịch trong suốt và không màu.

4. Tính chất dược lực học:

Phân loại nhóm điều trị dược lý: chất chống chuyển hóa (chất đồng đẳng pyrimidin)

Mã ATC: L01BC01

Alexan chứa hoạt chất chính là cytarabin, một chất chống chuyển hóa từ một chuỗi các chất đối kháng pyrimidin.

Cytarabin là một chất chống ung thư đặc hiệu pha trên chu kỳ tế bào, cytarabin chỉ tác động trên các tế bào trong pha S của chu kỳ phân bào. Chất này được đưa vào trong tế bào để chuyển hóa thành cytarabin-5' triphosphat (ara-CTP) là một chất chuyển hóa hoạt động. Cơ chế tác dụng của cytarabin vẫn chưa được tìm hiểu đầy đủ nhưng dường như ara-CTP tác dụng chủ yếu qua việc ức chế ADN polymerase. Việc thâm nhập vào ADN và ARN có thể góp phần vào tác dụng gây độc tế bào của cytarabin. Cytarabin có tác dụng gây độc với các tế bào tăng sinh của động vật có vú trên mô nuôi cấy.

5. Tính chất dược động học:

Hấp thu:

Cytarabin được chuyển hóa nhanh chóng và không có tác dụng khi uống. Dưới 20% liều khi uống được hấp thu qua đường tiêu hóa.

Khi tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, cytarabin gần như đạt được nồng độ hằng định trong huyết tương.

Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, cytarabin đạt được nồng độ đỉnh 20-60 phút sau khi tiêm, thấp hơn rõ rệt so với tiêm tĩnh mạch.

Nồng độ cytarabin trong huyết thanh là khác nhau giữa các bệnh nhân với cùng một mức liều. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự khác biệt này có liên quan đến đáp ứng trên lâm sàng: nồng độ cao trong huyết thanh liên đới với sự thuyên giảm về mặt huyết học.

Phân bố:

Cytarabin có thể tích phân bố là 0,7 l/kg.

Chuyển hóa:

Cytarabin được biến đổi nhanh chóng bởi deoxycitidin kinase và các nucleotidase khác thành dạng hoạt động (cytarabin-5' triphosphat) nhờ quá trình phosphoryl hóa trong nguyên bào bệnh bạch cầu và trong tủy sống bình thường. Sự chuyển hóa thành dạng không hoạt động hỗn hợp uracilarabinoside (1-beta-D-arabinofuranosyluracil) chủ yếu là nhờ hoạt động của enzym cytidin deaminase trong gan, còn có trong máu và các mô khác ở mức độ ít hơn.

Đường như sự cân đối giữa kinase và deaminase là yếu tố quan trọng xác định tính nhạy cảm hay đề kháng của tế bào đối với cytarabin.

Liên kết protein:

Liên kết với protein huyết tương thấp (13,3%) với nồng độ 0,005-1 mg/l.

Tỷ lệ thuốc liên kết độc lập với nồng độ trong giới hạn điều trị của thuốc.

Thải trừ:

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch cytarabin nhanh, quá trình thải trừ 2 pha trong máu xảy ra. Đầu tiên là pha phân phối có thời gian bán hủy khoảng 10 phút, sau đó là pha thải trừ với thời gian bán hủy là 1-3 giờ.

Sau 24 giờ, xấp xỉ 80% cytarabin được tìm thấy trong nước tiểu, 90% thải trừ ở dạng không hoạt động và 10% thải trừ ở dạng không thay đổi.

Do hoạt tính của cytarabin deaminase trong dịch não tủy thấp nên cytarabin có thời gian bán hủy trong thần kinh trung ương từ 3-3,5 giờ.

6. Chỉ định điều trị:

Cytarabin được chỉ định điều trị trong các trường hợp:

- Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) ở người lớn.
- Các bệnh bạch cầu khác ở người lớn và trẻ em.

7. Liều dùng và cách dùng:

Chỉ được dùng cytarabin trong các khoa chuyên ngành, bởi các bác sĩ giàu kinh nghiệm trong điều trị hóa chất và điều trị hỗ trợ.

Cytarabin không có tác dụng khi uống. Liều dùng và cách dùng phụ thuộc vào liệu trình điều trị để theo dõi.

Trước khi bắt đầu điều trị hóa chất, bác sĩ phải nhận thức rõ ràng về các tác dụng phụ, các biện pháp phòng ngừa, chống chỉ định và các cảnh báo về các thuốc có trong chương trình điều trị.

Cytarabin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc gây độc tế bào hoặc đôi khi là các corticosteroid.

Theo các khuyến cáo chung, bệnh bạch cầu thường điều trị bằng cách phối hợp các thuốc gây độc tế bào trong đó có khoảng 2-5 thuốc được dùng. Với các liệu trình điều trị khác nhau, đề nghị xem các tài liệu chuyên ngành.

Alexan có thể dùng theo đường tiêm tĩnh mạch (tiêm truyền hoặc tiêm), tiêm dưới da. Để chuẩn bị dung dịch truyền, có thể hòa Alexan vào dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5%.

Với cùng một mức liều, cytarabin tiêm truyền tĩnh mạch nhanh thì dung nạp tốt hơn là tiêm truyền liên tục. Điều này có liên quan đến tính chất bất hoạt nhanh của thuốc, việc tiêm truyền nhanh dẫn đến kết quả là các tế bào bình thường và tế bào khối u tiếp xúc với các nồng độ của thuốc trong một thời gian ngắn.

Liều dùng:

Điều trị giảm nhẹ:

- Điều trị liên tục:

- Liều khởi đầu nên dùng là 2 mg/kg/ngày, tiêm nhanh trong 10 ngày. Kiểm tra công thức máu hàng ngày. Nếu tác dụng chống ung thư bạch cầu không được ghi nhận và không có dấu hiệu độc tính, tăng liều lên 4 mg/kg/ngày và duy trì cho đến khi đáp ứng điều trị hoặc có độc tính. Hầu hết tất cả các bệnh nhân có dấu hiệu độc tính với liều trên.
- Liều 0,5 - 1,0 mg/kg/ngày có thể được truyền với thời gian lên đến 24 giờ. Phần lớn bệnh nhân đạt được kết quả khả quan ngay sau khi truyền một giờ. Sau điều trị 10 ngày, liều hàng ngày có thể tăng lên 2 mg/kg/ngày tùy thuộc vào phản ứng độc tính. Tiếp tục theo dõi độc tính hoặc cho đến khi có dấu hiệu thuyên giảm.

- Điều trị ngắt quãng:

- Tiêm truyền tĩnh mạch 3 - 5 mg/kg/ngày trong năm ngày liên tục. Sau đó ngừng 2 - 9 ngày, rồi lại tiếp tục liệu trình. Duy trì cho đến khi có đáp ứng hoặc có dấu hiệu độc tính.

- Bằng chứng đầu tiên của dấu hiệu cải thiện tủy xương được quan sát thấy trong vòng 7 - 64 ngày sau khi bắt đầu điều trị (trung bình 28 ngày).
- Nhìn chung, nếu sau một giai đoạn điều trị thăm dò cho thấy không có độc tính và bệnh không thuyên giảm, nên cân nhắc với liều cao hơn.

Điều trị duy trì: Tình trạng thuyên giảm do điều trị bằng cytarabin, hoặc bằng các loại thuốc khác có thể được duy trì bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da 1 mg/kg, 1 - 2 lần/tuần.

Viêm màng não do bạch cầu cấp: Phác đồ điều trị bệnh viêm màng não rất đa dạng nhưng tổng liều khuyến cáo hàng ngày không được vượt quá 100 mg, khuyến khích sử dụng xen kẽ với methotrexat (cùng đường truyền hoặc tiêm vào khoang nhện).

Suy tủy, thiếu máu và giảm tiểu cầu xảy ra trên hầu hết bệnh nhân được tiêm hoặc truyền cytarabin hàng ngày. Suy tủy có tính hai pha và điểm đáy ở khoảng sau 7 - 9 ngày và 15 - 24 ngày. Bằng chứng của dấu hiệu cải thiện tủy xương được quan sát thấy trong vòng 7 - 64 ngày sau khi bắt đầu điều trị (trung bình 28 ngày)

Quản thế bệnh nhân nhi: Trẻ em dung nạp được thuốc liều cao hơn so với người lớn, do vậy khi khoảng liều được đưa ra, trẻ em sẽ được chỉ định liều cao hơn và người lớn sẽ được chỉ định liều thấp hơn.

Bệnh nhân cao tuổi: Không có dữ liệu cho thấy cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Tuy nhiên, bệnh nhân cao tuổi thường không chịu được độc tính của thuốc như bệnh nhân trẻ tuổi, vì vậy cần đặc biệt chú ý nếu có dấu hiệu giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu. Các biện pháp điều trị hỗ trợ cần được chỉ định khi cần thiết

8. Chống chỉ định:

Chống chỉ định với các trường hợp nhạy cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu không do căn nguyên ác tính (như bất sản tủy); trừ khi bác sĩ cho rằng sử dụng thuốc này là lựa chọn tốt nhất cho bệnh nhân.

9. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc:

Chỉ những bác sĩ có kinh nghiệm trong hóa trị liệu ung thư mới nên sử dụng cytarabin

Tác dụng về huyết học

Cytarabin là một chất ức chế mạnh tủy xương. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có tiền sử ức chế tủy xương do thuốc. Các bệnh nhân đang sử dụng thuốc này phải được giám sát chặt chẽ, cần theo dõi số lượng bạch cầu và tiểu cầu hàng ngày trong suốt

phác đồ điều trị tấn công. Cần thường xuyên kiểm tra chức năng tủy xương sau khi các tế bào blast không còn xuất hiện trong máu ngoại vi.

Cần chuẩn bị sẵn sàng các phương tiện để xử trí các biến chứng có thể dẫn đến tử vong do ức chế tủy xương (như nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu hạt và sự suy giảm các hệ thống phòng vệ khác của cơ thể, xuất huyết thứ phát do giảm tiểu cầu).

Phản ứng sốc phản vệ đã xảy ra khi điều trị bằng cytarabin. Đã ghi nhận sốc phản vệ dẫn đến ngưng tim phổi cấp tính và cần phải hồi sức. Điều này xảy ra ngay lập tức sau khi tiêm tĩnh mạch cytarabin (xem mục **Tác dụng không mong muốn**)

Liều trình điều trị liều cao

Độc tính nghiêm trọng và có thể dẫn đến tử vong liên quan đến phổi, hệ tiêu hóa, thần kinh trung ương (ngoài độc tính đã được ghi nhận khi sử dụng chế độ liều quy ước của cytarabin) đã được ghi nhận khi sử dụng một số liệu trình liều cao cytarabin trên thực nghiệm ($2 - 3\text{g/m}^2$). Các phản ứng này bao gồm độc tính có hồi phục trên giác mạc; rối loạn chức năng não và tiểu não thường có khả năng hồi phục; ngủ gà; co giật; loét dạ dày - ruột nặng; nhiễm trùng huyết, áp xe gan và phù phổi (xem mục **Tác dụng không mong muốn**)

Cytarabin đã được chứng minh là gây ung thư ở động vật. Cần lưu ý là có thể xảy ra các tác dụng tương tự nếu điều trị lâu dài cho bệnh nhân.

Các bệnh nhân sử dụng cytarabin phải được giám sát chặt chẽ. Phải thường xuyên theo dõi số lượng tiểu cầu và bạch cầu.

Nên ngừng hoặc thay đổi phác đồ điều trị khi tác dụng ức chế tủy xương do thuốc dẫn đến giảm số lượng tiểu cầu xuống dưới 50000 tế bào/ mm^3 hoặc giảm số lượng bạch cầu đa nhân xuống dưới 1000 tế bào/ mm^3 . Số lượng huyết cầu trong máu ngoại vi có thể tiếp tục giảm sau khi ngừng thuốc và đạt giá trị cực tiểu sau 5 đến 7 ngày ngừng thuốc. Có thể bắt đầu sử dụng lại phác đồ cytarabin khi có dấu hiệu chắc chắn cho thấy tủy xương đã hồi phục (dựa trên kết quả các xét nghiệm lặp lại để đánh giá tủy xương). Các bệnh nhân được ngừng sử dụng thuốc cho đến khi các giá trị xét nghiệm máu ngoại vi trở lại “bình thường” có thể không yêu cầu bước kiểm tra này.

Có thể gặp bệnh thần kinh cảm giác và bệnh thần kinh vận động ngoại biên khi điều trị cùng cơ với phác đồ cytarabin liều cao, daunorubicin và asparaginase trên các bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh bạch cầu cấp không thuộc dòng lympho (bệnh bạch cầu cấp dòng tủy). Bệnh nhân đang sử dụng cytarabin liều cao cần được theo dõi bệnh thần kinh, có thể cần thay đổi liệu trình liều để tránh các rối loạn thần kinh không hồi phục.

Độc tính nghiêm trọng trên phổi có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp, hội chứng suy hô hấp đột ngột và phù phổi đã xuất hiện khi sử dụng phác đồ cytarabin liều cao.

Khi tiêm tĩnh mạch nhanh cytarabin, bệnh nhân thường buồn nôn và có thể nôn trong một vài giờ sau đó. Vấn đề này được cải thiện khi dùng đường truyền tĩnh mạch.

Liệu trình điều trị thông thường

Đau bụng (viêm phúc mạc) và viêm đại tràng guaiac dương tính kèm theo giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng kết hợp cytarabin liều quy ước với các thuốc khác. Các bệnh nhân này đáp ứng với những biện pháp xử trí không cần phẫu thuật.

Liệt xuất hiện muộn, tiến triển theo hướng từ hai chi dưới lên trên dẫn tới tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy sau khi sử dụng kết hợp cytarabin tiêm nội tủy và truyền tĩnh mạch tại mức liều quy ước với các thuốc khác.

Cần theo dõi chức năng gan và chức năng thận trong suốt quá trình sử dụng cytarabin. Trên các bệnh nhân trước đó đã có tổn thương gan, chỉ sử dụng cytarabin khi có chế độ giám sát đặc biệt.

Cần định kỳ kiểm tra chức năng tủy xương, chức năng gan và chức năng thận trên các bệnh nhân sử dụng cytarabin.

Hội chứng phân giải khối u

Tương tự các thuốc gây độc tế bào khác, cytarabin có thể làm tăng acid uric máu thứ phát do sự ly giải nhanh các tế bào khối u. Các bác sĩ cần theo dõi nồng độ acid uric máu của bệnh nhân, chuẩn bị các biện pháp hỗ trợ và thuốc thích hợp để xử trí biến cố này.

Liều cao: Nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương tăng lên khi trước đó bệnh nhân đã sử dụng phác đồ trị liệu trên thần kinh trung ương như hóa trị liệu nội tủy hoặc xạ trị.

Tác dụng ức chế miễn dịch/tăng nhạy cảm với nhiễm trùng

Sử dụng vaccin sống hoặc vaccin sống đã được làm giảm độc lực trên các bệnh nhân suy giảm miễn dịch do sử dụng các hóa trị liệu bao gồm cytarabin có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng hoặc tử vong. Cần tránh tiêm chủng bằng vaccin sống trên bệnh nhân đang sử dụng cytarabin. Có thể sử dụng vaccin chết hoặc bất hoạt, tuy nhiên bệnh nhân có thể giảm đáp ứng với các vaccin này.

Trên thực nghiệm, đã ghi nhận các trường hợp mắc bệnh cơ tim dẫn đến tử vong sau khi sử dụng liệu pháp cytarabin liều cao và cyclophosphamid để chuẩn bị ghép tủy.

Viêm tụy

Viêm tụy cấp đã được báo cáo xảy ra trên những bệnh nhân điều trị cytarabin kết hợp với các thuốc khác.

Thần kinh

Các trường hợp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên hệ thần kinh từ đau đầu đến tê liệt, hôn mê và giống với đột quỵ đã được báo cáo chủ yếu ở trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên khi tiêm tĩnh mạch cytarabin kết hợp với methotrexat nội tủy.

Cytarabin là một chất gây quái thai và gây đột biến. Nên tránh tiếp xúc với da và niêm mạc, đặc biệt là khu vực mắt.

Những thông tin quan trọng về thành phần trong thuốc

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong 1 ống 5ml, nên được xem là không chứa natri.

10. Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác:

Cần tránh sử dụng đồng thời flucytosin với cytarabin do làm mất hiệu quả điều trị của flucytosin.

Giảm có hồi phục nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định trong huyết tương và bài tiết glycosid qua thận đã được ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng beta-acetyldigoxin kết hợp với phác đồ hóa trị liệu bao gồm cyclophosphamid, vincristin, prednison kèm hoặc không kèm cytarabin hoặc procarbazin. Nồng độ digitoxin ở trạng thái ổn định trong huyết tương không thay đổi trong trường hợp này. Do đó, giám sát nồng độ digoxin trong huyết tương có thể được chỉ định trên các bệnh nhân sử dụng phác đồ hóa trị liệu phối hợp như trên. Có thể chỉ định digitoxin thay thế digoxin cho các bệnh nhân này.

Nghiên cứu tương tác *in vitro* giữa gentamicin và cytarabin cho thấy cytarabin có thể đối kháng tác dụng kháng khuẩn của gentamicin trên các chủng *K.pneumonia*. Trên bệnh nhân đang sử dụng cytarabin kết hợp với gentamycin để điều trị nhiễm khuẩn do *K.pneumoniae*, cần phải đánh giá lại phác đồ kháng khuẩn nếu đáp ứng với kháng sinh không xuất hiện sớm trong quá trình điều trị.

Có thể gặp bệnh thần kinh cảm giác và bệnh thần kinh vận động ngoại biên khi điều trị cùng cổ với phác đồ cytarabin liều cao, daunorubicin và asparaginase trên các bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh bạch cầu cấp không thuộc dòng lympho (bệnh bạch cầu cấp dòng tủy).

Xạ trị:

Nguy cơ độc tính trên thần kinh trung ương tăng lên khi sử dụng kết hợp phác đồ cytarabin truyền tĩnh mạch liều cao với các liệu pháp gây độc trên thần kinh trung ương khác như xạ trị hoặc dùng liều cao.

Methotrexat

Cytarabin tiêm tĩnh mạch dùng đồng thời với methotrexat tiêm trong vỏ não có thể làm tăng nguy cơ tác dụng có hại nghiêm trọng liên quan đến thần kinh như đau đầu, tê liệt, hôn mê và giáng đột quy (xem mục **Thận trọng khi dùng thuốc**).

11. Phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú:

Cytarabin gây dị tật thai nhi trên một số loài động vật. Chỉ sử dụng cytarabin trên phụ nữ đang mang thai hoặc có thể đang mang thai sau khi cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ.

Nam giới và nữ giới phải sử dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu trong vòng 6 tháng sau khi sử dụng thuốc.

Thông thường, không nên sử dụng thuốc này trên bệnh nhân đang mang thai hoặc đang cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản để đánh giá các độc tính sinh sản của cytarabin chưa được thực hiện. Ước chế tuyến sinh dục, dẫn đến mất kinh hoặc không có tinh trùng, có thể xuất hiện trên các bệnh nhân sử dụng cytarabin, đặc biệt khi dùng đồng thời với các tác nhân alkyl hóa. Nhìn chung, các tác dụng này phụ thuộc liều, thời gian điều trị và có thể không hồi phục (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Cytarabin có nguy cơ gây đột biến, có thể dẫn đến tổn thương nhiễm sắc thể trong tinh trùng người, do đó cần khuyến cáo những nam giới đang sử dụng phác đồ cytarabin và bạn tình của họ sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy.

12. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Cytarabin không có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân điều trị hóa trị liệu bị giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc và nên được cảnh báo về nguy cơ cũng như được khuyên để tránh những vận động này.

13. Tác dụng không mong muốn: Các biến cố bất lợi sau đã được ghi nhận liên quan đến phác đồ điều trị với cytarabin:

Tần suất các biến cố được xác định theo quy ước sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10,000$)

Chưa xác định (không thể ước lượng từ các dữ liệu sẵn có).

Tác dụng phụ của cytarabin phụ thuộc vào liều dùng. Tác dụng phụ phổ biến nhất là tác dụng phụ trên dạ dày ruột. Cytarabin gây độc với tủy xương và gây ra các tác dụng phụ trên máu.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Điều trị bằng cytarabin có thể gây ức chế tủy xương, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm tế bào lưới. Mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ phụ thuộc vào liều và liệu trình điều trị. Thuốc có thể làm thay đổi tế bào trong hình thái học tủy xương

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:

Nhiễm virus, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm ký sinh trùng hoặc nhiễm vi sinh vật hoại sinh tại bất kỳ vùng nào của cơ thể có thể liên quan đến sử dụng cytarabin đơn độc hoặc phối hợp với các tác nhân ức chế miễn dịch khác sau liệu ức chế miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể. Các nhiễm trùng này có thể nhẹ nhưng cũng có thể nặng và gây tử vong.

Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp:

Hội chứng cytarabin đã được mô tả. Nó được đặc trưng bởi: sốt, đau cơ, đau xương, đau ngực (thình thoảng), phát ban sẩn, viêm kết mạc và mệt mỏi. Nó thường xảy ra sau khi dùng thuốc 6-12 giờ. Các corticosteroid đã được chứng minh là mang lại lợi ích trong việc ngăn ngừa và điều trị hội chứng này. Nếu các triệu chứng của hội chứng này trở nên nghiêm trọng cần phải điều trị, nên dùng corticosteroid để dự phòng cũng như điều trị nối tiếp với cytarabin

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Rất phổ biến: Nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm trùng

Chưa xác định: viêm mô tế bào tại vị trí tiêm, áp xe gan.

U lành tính, u ác tính và không rõ (bao gồm cả nang và polyp)

Ít gặp: tàn nhang

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Rất phổ biến: suy tủy xương, giảm tiểu cầu, thiếu máu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu hạt, giảm số lượng hồng cầu lưới.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Thường gặp: thiếu máu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Các rối loạn trên chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: chán ăn, tăng acid uric máu

Rối loạn hệ thống thần kinh

Chưa xác định: độc thần kinh, viêm dây thần kinh, chóng mặt, nhức đầu

Thường gặp: khi tiêm liều cao gặp độc tính trên não và tiểu não với mức độ nhận thức giảm, loạn vận ngôn, chứng giật cầu mắt.

Ít gặp: đau đầu, bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn trên mắt

Thường gặp: viêm kết mạc xuất huyết có hồi phục (sợ ánh sáng, nóng rát, rối loạn thị giác, chảy nước mắt), viêm giác mạc.

Rối loạn tim

Ít gặp: viêm màng ngoài tim.

Rất hiếm gặp: loạn nhịp tim.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: viêm phổi, khó thở, đau họng.

Rối loạn da dày ruột

Thường gặp: khó nuốt, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm hoặc loét đường tiêu hóa/hậu môn.

Ít gặp: viêm thực quản, loét thực quản, trướng khí, viêm kết tràng hoại tử, viêm phúc mạc.

Rối loạn gan mật

Thường gặp: các tác dụng có thể phục hồi trên gan với nồng độ enzym tăng.

Rất phổ biến: bất thường chức năng gan

Chưa xác định: vàng da.

Rối loạn trên da và mô dưới da

Thường gặp: các tác dụng phụ trên da có thể hồi phục như ban đỏ, phỏng rộp, mày đay, viêm mạch, rụng lông tóc.

Ít gặp: loét da, mẩn ngứa, đau bong ở lòng bàn tay và bàn chân.

Rất hiếm gặp: viêm cấu trúc da do thâm nhiễm bạch cầu trung tính vào tuyến mồ hôi (NEH)

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương

Ít gặp: đau cơ, đau xương

Rối loạn thân và nước tiểu:

Thường gặp: rối loạn chức năng thận, bí tiểu.

Rối loạn chung và rối loạn tại chỗ tiêm:

Thường gặp: sốt, viêm tĩnh mạch huyết khối tại chỗ tiêm.

Những biến cố bất lợi do sử dụng cytarabin liều cao ngoài các biến cố đã ghi nhận khi sử dụng liều quy ước:

Độc tính trên huyết học:

Giảm mạnh toàn bộ huyết cầu có thể kéo dài 15-25 ngày kèm theo bất sản tủy nghiêm trọng hơn so với khi sử dụng cytarabin liều quy ước.

Các rối loạn trên hệ thần kinh:

Sau khi sử dụng liều cao cytarabin, các triệu chứng liên quan đến ảnh hưởng của thuốc trên não và tiểu não như thay đổi tính cách, giảm hoạt bát, rối loạn vận ngôn, mất thăng bằng, run, rung giật nhãn cầu, đau đầu, lú lẫn, ngủ gà, chóng mặt, hôn mê, co giật,...xuất hiện ở 3 – 37% bệnh nhân sử dụng thuốc. Tỷ lệ này có thể cao hơn đối với người cao tuổi (> 55 tuổi). Các yếu tố nguy cơ khác như suy giảm chức năng gan, suy giảm chức năng thận, đã điều trị bệnh thần kinh trung ương trước đó (như xạ trị) và nghiện rượu. Phần lớn các trường hợp rối loạn thần kinh trung ương có khả năng hồi phục.

Nguy cơ độc tính trên thần kinh trung ương tăng lên khi sử dụng kết hợp phác đồ cytarabin truyền tĩnh mạch liều cao với các liệu pháp gây độc trên thần kinh trung ương khác như xạ trị hoặc dùng liều cao.

Độc tính trên giác mạc và kết mạc:

Loét giác mạc và viêm kết mạc xuất huyết có hồi phục đã được ghi nhận. Những tác dụng không mong muốn này có thể phòng tránh hoặc giảm nhẹ bằng cách sử dụng corticosteroid dạng nhỏ mắt.

Các rối loạn trên hệ tiêu hóa

Khi sử dụng cytarabin liều cao, các phản ứng đặc biệt nghiêm trọng có thể xảy ra ngoài các triệu chứng thường gặp. Thủng ruột hoặc hoại tử kèm tắc ruột và viêm phúc mạc đã được ghi nhận.

Áp xe gan, hội chứng Budd-Chiari (huyết khối tĩnh mạch gan) và viêm tụy đã được ghi nhận sau khi sử dụng phác đồ cytarabin liều cao.

Các rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực:

Có thể xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng tương tự như trong trường hợp phù phổi/suy hô hấp cấp, đặc biệt khi sử dụng phác đồ cytarabin liều cao. Phản ứng này có thể do tổn thương mao mạch phế nang. Khó xác định tần suất của phản ứng này (khoảng 10-26% trong các công bố khác nhau) do chúng thường tái phát trên bệnh nhân và có thể bị thúc đẩy bởi những yếu tố khác.

Các biến cố khác:

Bệnh cơ tim và tiêu cơ vân đã được ghi nhận sau điều trị bằng cytarabin. Đã ghi nhận một trường hợp sốc phản vệ dẫn đến ngừng tim phổi cần hồi sức tích cực. Biến cố này xuất hiện ngay sau khi dùng cytarabin theo đường tĩnh mạch.

Tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa giảm nếu dùng cytarabin theo đường tiêm truyền. Cần sử dụng glucocorticoid tại chỗ để phòng ngừa viêm kết mạc xuất huyết.

Mất kinh hoặc không có tinh trùng (xem mục **Phụ nữ có thai và cho con bú**)

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

14. Quá liều và cách xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Xử trí khi quá liều: ngừng thuốc, sau đó tiến hành các biện pháp xử trí tình trạng ức chế tủy xương bao gồm truyền máu toàn phần, truyền tiểu cầu, dùng kháng sinh. Truyền 12 liều 4,5 g/m² (mỗi lần truyền kéo dài 1 giờ, cách 12 giờ một lần) gây độc tính không hồi phục trên thần kinh trung ương dẫn đến tử vong.

Cytarabin có thể thâm tách lọc máu được.

15. Qui cách đóng gói:

Hộp 1 lọ 500 mg/10ml

16. Điều kiện bảo quản:

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

17. Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng trong khi sử dụng

Theo quan điểm về vi sinh, chế phẩm nên được sử dụng ngay lập tức trừ khi phương pháp mở nắp/tái tạo/pha loãng ngăn ngừa được nguy cơ nhiễm khuẩn. Nếu không, người sử dụng chịu trách nhiệm về việc thời gian và điều kiện bảo quản.

Độ ổn định về mặt vật lý và hóa học của dung dịch truyền Alexan nồng độ 0,1 mg/ml và 20,0 mg/ml pha trong dung dịch natri clorid 0,9% đã được chứng minh trong 28 ngày khi bảo quản trong tủ lạnh hoặc nhiệt độ phòng.

Độ ổn định về mặt vật lý và hóa học của dung dịch truyền Alexan với nồng độ 20,0 mg/ml pha trong dung dịch glucose 5% đã được chứng minh trong 28 ngày khi bảo quản trong tủ lạnh hoặc nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng hoặc nhiệt độ phòng có phơi nhiễm với ánh sáng xung quanh.

Độ ổn định về mặt vật lý và hóa học của dung dịch truyền Alexan với nồng độ 0,1 mg/ml pha trong dung dịch glucose 5% đã được chứng minh trong 28 ngày khi bảo quản trong tủ lạnh và 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng hoặc nhiệt độ phòng có phơi nhiễm với ánh sáng xung quanh.

Alexan ổn định trong 28 ngày sau khi mở nắp nếu bảo quản ở -20°C hoặc $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ hoặc ở nhiệt độ phòng tránh ánh sáng hoặc không tránh ánh sáng.

17. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:

Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG

Mondseestrasse 11,

4866 Unterach am Attersee, Cộng hòa Áo.

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.

Để xa tầm tay trẻ em



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng
CDS v03 (05_2016)