

15/12/93

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 23/ 3/ 16

Unvarnished area
for overcoding: 2D code &
BATCH Details

BATCH:
MFG:
EXP:
Overprinted Here

TEMP

80 mg/4 ml
Docetaxel Injection
Concentrate 20 mg/ml
Rx Daxotel

Each ml contains:
Docetaxel 20 mg
Polysorbate 80 (Purified) 520 mg
Dehydrated Alcohol q.s.
Anhydrous Citric Acid q.s. to adjust pH

FOR I.V. INFUSION AFTER DILUTION.
CONTAINS NO ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES.
SINGLE USE VIAL. Discard unused contents
appropriately.

Withdraw the required amount of Docetaxel
concentrate (20 mg/ml) from the vial and add it
directly into the infusion solution for
administration. See package insert for complete
instructions.

Store below 30°C. Protect from light.

Dosage: As directed by the Physician. Read
accompanying package insert for detailed
dosage, directions for use and precautions.

Caution: It is dangerous to take this pre-
paration except under Medical Supervision.

Warning: Cytotoxic agent. To be supplied
against demand from Cancer Hospitals,
Institutions and against prescription of a
Cancer Specialist only.



4 ml

FRESENIUS
KABI

80 mg/4 ml
Docetaxel Injection
Concentrate 20 mg/ml
Rx Daxotel



4 ml

FRESENIUS
KABI

Thuốc bán theo đơn. Để thuốc xa tầm
với của trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử
dụng trước khi dùng.

DAXOTEL 80 mg/4 ml - Dung dịch đậm đặc để
pha truyền tĩnh mạch.
Hộp 1 li 4 ml. Mỗi li chứa 80 mg Docetaxel. Bảo
quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Bảo quản thuốc
trong bao bì gốc để tránh ánh sáng. Chỉ định,
chống chỉ định, cách dùng và các thông tin
khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng. "Số lô
SX, NSX, HD" xem "BATCH, MFG, EXP" trên bao bì.
SDK:
DNNK.

Mfg. Lic. No: MB/07/519
Sản xuất tại Ấn Độ bởi:
Fresenius Kabi Oncology Ltd.
Village - Kishanpura,
P.O. Guru Majra, Tehsil - Nalagarh,
Distt. Solan, (H.P.) - 174 101

TEMPORARY
5 060133 132318 1

Fresenius
Kabi
Fresenius Kabi
Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg
Germany

- Pantone 285 C
- Pantone 319 C
- Black
- Pantone 300 C
- Unvarnished Area (40 x 40 mm)



Fresenius Kabi
Fresenius Kabi
Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg
Germany

- Pantone 285 C
- Pantone 319 C
- Black
- Pantone 300 C
- Unvarnished Area (19 x 8 mm)

THUỐC BÁN THEO ĐƠN. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

DAXOTEL (80 mg/4 ml và 120 mg/6 ml)
Dung dịch docetaxel đậm đặc để tiêm truyền tĩnh mạch

CẢNH BÁO: GÂY ĐỘC CHẾT NGƯỜI, ĐỘC TRÊN GAN, GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH, PHẢN ỨNG QUÁ MẠNH VÀ Ứ DỊCH

Tần suất tử vong trong điều trị có liên quan với docetaxel gia tăng ở các bệnh nhân có bất thường chức năng gan, bệnh nhân được chỉ định liều cao, bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh nhân đã được hóa trị trước đó với các thuốc nhóm dẫn chất platin và được chỉ định docetaxel đơn trị ở liều 100 mg/m² (xem mục Cảnh báo và Thận trọng).

Không nên chỉ định docetaxel cho bệnh nhân có bilirubin > giới hạn bình thường trên hoặc có SGOT và/hoặc SGPT > 1,5 lần giới hạn bình thường trên kèm theo alkaline phosphatase > 2,5 lần giới hạn bình thường trên. Bệnh nhân có gia tăng bilirubin hoặc bất thường transaminase kèm theo alkaline phosphatase sẽ có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính độ 4, sốt do giảm bạch cầu, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu nặng, viêm dạ dày nặng, độc tính nghiêm trọng trên da và độc tính gây tử vong. Bệnh nhân chỉ có transaminase tăng > 1,5 lần giới hạn bình thường trên có nguy cơ cao về sốt do giảm bạch cầu độ 4 nhưng không tăng nguy cơ tử vong do độc tính. Cần theo dõi bilirubin, AST hoặc ALT và alkaline phosphatase trước mỗi chu kỳ hóa trị với docetaxel. Không điều trị bằng docetaxel cho những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính < 1500/mm³. Để theo dõi tình trạng giảm bạch cầu trung tính có thể xảy ra nặng và dẫn đến nhiễm trùng, cần phải thường xuyên xác định công thức máu cho các bệnh nhân có sử dụng docetaxel (xem mục Cảnh báo và Thận trọng).

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng đặc trưng bởi tụt huyết áp và/hoặc co thắt phế quản, ban đỏ/mẩn đỏ toàn thân xảy ra với tỷ lệ 2,2% (2/92) số bệnh nhân, dù đã được dự phòng trước bằng dexamethason trong 3 ngày. Phản ứng quá mẫn buộc phải ngưng tiêm truyền docetaxel đã được ghi nhận ở 5 bệnh nhân không được dự phòng bằng dexamethason trước đó. Các phản ứng này giảm sau khi ngưng tiêm truyền docetaxel và được xử trí thích hợp (xem mục Cảnh báo và Thận trọng). Không sử dụng docetaxel cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn nghiêm trọng với docetaxel hoặc các thuốc khác mà trong công thức có chứa polysorbate 80 (xem mục Chống chỉ định).

Ứ dịch nghiêm trọng xảy ra với tỷ lệ 6,5% (6/92) số bệnh nhân mặc dù đã dự phòng trong 3 ngày bằng dexamethason. Ứ dịch được đặc trưng bởi 1 hay nhiều biến cố: phù ngoại biên kèm dung nạp, phù toàn thân, tràn dịch màng phổi buộc phải dẫn lưu ngay, khó thở khi nghỉ, chèn ép tim hoặc trường hợp nặng (do dịch cổ trướng) (xem mục Cảnh báo và Thận trọng).

MÔ TẢ

Docetaxel là thuốc kháng ung thư nhóm taxol. Đây là thuốc bán tổng hợp từ tiền chất chiết xuất từ sinh khối lá tùng.

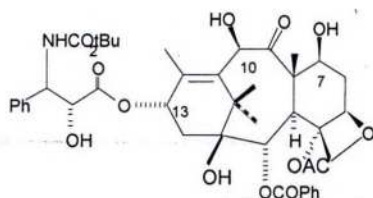
THÀNH PHẦN

Mỗi ml chứa:

Docetaxel khan	20 mg
Polysorbate 80	520 mg
Ethanol khan	vừa đủ
Acid citric khan	vừa đủ (để điều chỉnh pH)

CẤU TRÚC HÓA HỌC

Tên hóa học của docetaxel là (2R,3S)-N-carboxy-3-phenylisoserine, N-*tert*-butyl ester, 13-ester với 5β-20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate. Docetaxel có công thức cấu trúc như sau:



Docetaxel có dạng bột trắng hay trắng nhạt với công thức phân tử là C₄₃H₅₃NO₁₄ và trọng lượng phân tử là 807,9. Thuốc rất thân dầu và hầu như không tan trong nước.

DƯỢC LÝ HỌC

Cơ chế tác động

Docetaxel là thuốc kháng ung thư tác động bằng cách ngăn chặn sự hình thành hệ thống vi quản tế bào cần thiết cho chức năng gián phân và gián phân. Docetaxel gắn vào tubulin dạng tự do và làm tăng sự gắn kết của tubulin vào hệ thống vi quản bền vững, đồng thời ngăn chặn sự phân ly. Điều này dẫn đến sự tạo thành bó vi quản không có chức năng như bình thường và làm bền vững vi quản, vì thế ngăn chặn quá trình gián phân của tế bào. Sự gắn kết của docetaxel với vi quản không làm thay đổi số lượng tấm sợi nguyên bào trong vi quản kết nối, một đặc điểm khác với phần lớn các thuốc khác gây độc tính trên thoi vô sắc hiện đang sử dụng trên lâm sàng.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Dược động học của docetaxel được đánh giá trên các bệnh nhân ung thư sau khi sử dụng liều từ 20 mg/m² đến 115 mg/m² trong các nghiên cứu pha 1. Diện tích dưới đường cong (AUC) tỷ lệ với liều lượng ở khoảng liều từ 70 mg/m² đến 115 mg/m² với thời gian truyền từ 1-2 giờ. Dược động học của docetaxel phù hợp với mô hình dược động 3 ngăn với T_{1/2} của các pha α, β và γ lần lượt là 4 phút, 36 phút và 11,1 giờ. Tổng thanh thải trung bình là 21 L/giờ/m².

Phân bố: Nồng độ thuốc giảm nhanh thể hiện sự phân bố chủ yếu ở khoang ngoại biên và ở pha cuối, một phần do sự thải xuất tương đối chậm của docetaxel từ khoang ngoại biên. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là 113 lít. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng docetaxel gắn với protein khoảng 94%, chủ yếu là gắn với α₁-acid glycoprotein, albumin và lipoprotein. Sự gắn kết với protein huyết tương *in vitro* là khoảng 97% đo được trên 3 bệnh nhân ung thư. Dexamethason không ảnh hưởng đến sự gắn kết với protein của docetaxel.

 **Fresenius Kabi**
Fresenius Kabi
Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg
Germany

Chuyển hóa: Các nghiên cứu về tương tác thuốc *in vitro* cho thấy docetaxel được chuyển hóa bởi CYP3A4 và sự chuyển hóa có thể bị tác động bởi các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế P450 3A4 hoặc các thuốc khác cũng được chuyển hóa bởi P450 3A4.

Thải trừ: C-docetaxel được tiến hành nghiên cứu trên 3 bệnh nhân ung thư. Docetaxel được thải trừ qua cả phân lẫn nước tiểu sau khi được oxy hóa nhóm ester *tert*-butyl, tuy nhiên đường thải trừ chính vẫn là qua phân. Trong vòng 7 ngày, sự thải trừ qua phân là 75% và nước tiểu chiếm khoảng 6%. 80% hợp chất có hoạt tính phóng xạ được khôi phục trong phân trong vòng 48 giờ đầu, gồm 1 chất chuyển hóa chính và 3 chất chuyển hóa phụ và một phần nhỏ (dưới 8%) dạng không chuyển hóa.

Ảnh hưởng của tuổi tác: Một phân tích dược động trên nhóm dân số bệnh nhân được tiến hành sau khi sử dụng docetaxel liều 100 mg/m² để điều trị cho 535 bệnh nhân. Các thông số dược động được ước tính từ phân tích này gần tương tự với thông số dược động thu được trong các nghiên cứu pha 1. Dược động học của docetaxel không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi.

Ảnh hưởng của giới tính: Phân tích dược động trên nhóm dân số bệnh nhân nói trên cho thấy dược động học của docetaxel không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Suy gan: Phân tích dược động trên nhóm dân số bệnh nhân nói trên cho thấy bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến trung bình (AST và/hoặc ALT > 1,5 lần ngưỡng bình thường trên kèm theo alkaline phosphatase > 2,5 lần ngưỡng bình thường trên) tổng thanh thải thuốc khỏi cơ thể giảm trung bình 27%, vì thế làm tăng AUC 38%. Tuy nhiên sự gia tăng này, kể cả ở mức cao nhất, cũng không cần phải điều chỉnh liều lượng. Không nên sử dụng docetaxel ở những bệnh nhân có bất thường về transaminase và cả alkaline phosphatase. Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng docetaxel ở bệnh nhân suy gan nặng.

Ảnh hưởng của chủng tộc: Tổng thanh thải trung bình ở người Nhật khi sử dụng liều từ 10 mg/m² đến 90 mg/m² tương tự với người Châu Âu/Mỹ khi sử dụng liều 100 mg/m², điều này cho thấy rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa trong thanh thải docetaxel giữa 2 nhóm dân số bệnh nhân trên.

Ảnh hưởng của ketoconazol: Ảnh hưởng của ketoconazol (một thuốc ức chế mạnh CYP3A4) trên dược động học của docetaxel được nghiên cứu ở 7 bệnh nhân ung thư. Trong một nghiên cứu chéo với khoảng cách truyền thuốc cách mỗi 3 tuần, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng docetaxel đơn trị (100 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch) hoặc vào nhóm sử dụng docetaxel (10 mg/m² truyền tĩnh mạch) phối hợp với ketoconazol (200 mg, uống 1 lần mỗi ngày trong 3 ngày). Kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng AUC trung bình (bình thường hóa theo liều của docetaxel) tăng 2,2 lần và sự thanh thải thuốc giảm 49% khi docetaxel được sử dụng chung với ketoconazol.

Ảnh hưởng của trị liệu phối hợp:

Dexamethason: Tổng thanh thải của docetaxel không thay đổi ở bệnh nhân được sử dụng thuốc dự phòng dexamethason trước đó.

Cisplatin: Sự thanh thải của docetaxel khi trị liệu phối hợp với cisplatin tương tự như sử dụng docetaxel đơn trị. Dược động học của cisplatin khi trị liệu phối hợp với docetaxel tương tự như khi sử dụng cisplatin đơn trị.

Cisplatin và fluorouracil: Sử dụng phối hợp docetaxel, cisplatin và fluorouracil ở 12 bệnh nhân có khối u rắn không ảnh hưởng đến dược động học của từng thuốc riêng biệt.

Prednison: Một phân tích dược động học theo dân số, trên các dữ liệu huyết tương của 40 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn đề kháng với hormon cho thấy rằng sự thanh thải của docetaxel khi sử dụng phối hợp với prednison tương tự như khi sử dụng docetaxel đơn trị.

Cyclophosphamid và doxorubicin: Một nghiên cứu tiến hành trên 30 bệnh nhân ung thư vú tiến triển nhằm xác định tương tác thuốc giữa docetaxel (75 mg/m²), doxorubicin (50 mg/m²) và cyclophosphamid (500 mg/m²) khi sử dụng phối hợp. Việc sử dụng docetaxel không ảnh hưởng đến dược động học của doxorubicin và cyclophosphamid khi 3 thuốc được sử dụng phối hợp so với phối hợp chỉ có doxorubicin và cyclophosphamid. Ngoài ra, doxorubicin và cyclophosphamid không ảnh hưởng đến sự thanh thải khối huyết tương của docetaxel khi 3 thuốc được sử dụng phối hợp so với dữ liệu sử dụng docetaxel đơn trị.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư vú

Docetaxel phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid được chỉ định trong hóa trị hỗ trợ cho bệnh nhân:

- Ung thư vú, hạch dương tính, có thể phẫu thuật
- Ung thư vú, hạch âm tính, có thể phẫu thuật

Đối với bệnh nhân ung thư vú, hạch âm tính, có thể phẫu thuật, hóa trị hỗ trợ chỉ áp dụng trên các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn hóa trị, dựa trên tiêu chuẩn quốc tế về trị liệu ban đầu cho ung thư vú giai đoạn sớm.

Docetaxel phối hợp với doxorubicin được chỉ định hóa trị cho bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn và chưa được hóa trị trước đó.

Docetaxel đơn trị được chỉ định cho bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị trước đó bằng nhóm anthracycline hoặc tác nhân alkyl hóa.

Docetaxel phối hợp với trastuzumab được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư vú di căn với khối u có biểu hiện nhiều HER2 và chưa được hóa trị trước đó.

Docetaxel phối hợp với capecitabin được chỉ định cho bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị trước đó bằng nhóm anthracycline.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Docetaxel được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị trước đó.

Docetaxel phối hợp với cisplatin được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ không thể bóc tách hoặc di căn chưa được hóa trị trước đó.

Ung thư tuyến tiền liệt

Docetaxel phối hợp với prednison hoặc prednisolon được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn sau đề kháng với trị liệu hormon.

Ung thư dạ dày dạng biểu mô-tuyến

Docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư dạ dày dạng biểu mô-tuyến di căn, gồm cả ung thư biểu mô-tuyến nổi dạ dày-thực quản di căn chưa được hóa trị trước đó.

Ung thư đầu và cổ

Docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định để hóa trị cầm ứng cho bệnh nhân ung thư tế bào vảy tiến triển tại chỗ ở đầu và cổ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với docetaxel hay polysorbat 80 hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào.

Bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính $< 1500/\text{mm}^3$.

Bệnh nhân suy gan nặng.

Chống chỉ định cho các thuốc khác cũng được áp dụng khi phối hợp với docetaxel.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Đối với tất cả các chỉ định, có thể phải chỉnh liều để hạn chế độc tính của thuốc. Cần sử dụng thuốc trong các cơ sở có đủ trang thiết bị để kiểm soát các biến chứng có thể xảy ra (ví dụ như phản vệ).

Ung thư vú

- Ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với phác đồ hóa trị trước đó; liều khuyến cáo của docetaxel là 60 mg/m^2 đến 100 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, cách mỗi 3 tuần.
- Hóa trị hỗ trợ cho ung thư vú, dương tính hạch, có thể phẫu thuật, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 truyền trong 1 giờ, sau khi truyền doxorubicin 50 mg/m^2 và cyclophosphamid 500 mg/m^2 , cách mỗi 3 tuần và thực hiện 6 chu kỳ. Có thể dự phòng bằng G-CSF để làm giảm độc tính trên huyết học.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

- Sử dụng cho bệnh nhân sau khi thất bại với phác đồ hóa trị chứa dẫn chất platin, docetaxel được chỉ định đơn trị ở liều 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, cách mỗi 3 tuần. Sử dụng liều 100 mg/m^2 cho các bệnh nhân được hóa trị trước đó thường làm tăng độc tính trên huyết học, nhiễm trùng và tử vong liên quan đến trị liệu trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.
- Đối với bệnh nhân chưa được hóa trị, docetaxel được phối hợp với cisplatin. Liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 truyền trong vòng 1 giờ, theo ngay sau đó là cisplatin 75 mg/m^2 trong 30-60 phút, cách mỗi 3 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt

Đối với ung thư tuyến tiền liệt di căn đề kháng với hormon, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 truyền trong 1 giờ, cách mỗi 3 tuần. Prednison 5 mg uống 2 lần mỗi ngày được chỉ định liên tục.

Ung thư dạ dày dạng biểu mô-tuyến

Đối với ung thư dạ dày dạng biểu mô-tuyến, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 truyền trong 1 giờ, sau đó truyền cisplatin 75 mg/m^2 truyền 1-3 giờ (cả 2 đều vào ngày 1), theo sau đó là fluorouracil 750 mg/m^2 mỗi ngày truyền liên tục trong 24 giờ trong 5 ngày, bắt đầu truyền khi kết thúc truyền cisplatin. Trị liệu lặp lại mỗi 3 tuần. Bệnh nhân cần được dự phòng trước bằng các thuốc chống nôn và bổ sung nước thích hợp khi truyền cisplatin.

Ung thư đầu và cổ

Bệnh nhân phải được dự phòng trước bằng các thuốc chống nôn và bổ sung nước (trước và sau khi sử dụng cisplatin). Cũng cần phải dự phòng nhiễm trùng do giảm bạch cầu.

Hóa trị cầm ứng sau đó là xạ trị

Đối với hóa trị cầm ứng cho bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 truyền trong 1 giờ, sau đó truyền cisplatin 75 mg/m^2 trong 1 giờ, vào ngày 1, sau đó truyền fluorouracil liên tục ở liều 750 mg/m^2 mỗi ngày trong 5 ngày. Phác đồ này được lặp lại mỗi 3 tuần và thực hiện 4 chu kỳ. Sau khi hóa trị, bệnh nhân sẽ được xạ trị.

Hóa trị cầm ứng sau đó là hóa-xạ trị

Đối với hóa trị cầm ứng cho các bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển tại chỗ (không thể bóc tách, phẫu thuật khó trị khỏi hoặc phải bảo tồn cơ quan), liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 truyền trong vòng 1 giờ vào ngày 1, sau đó truyền cisplatin 100 mg/m^2 truyền trong 30 phút đến 1 giờ, sau đó là fluorouracil 1.000 mg/m^2 /ngày truyền liên tục từ ngày 1 đến ngày 4. Sau khi hóa trị, bệnh nhân sẽ được hóa-xạ trị.

Các thuốc dự phòng

Cần dự phòng trước cho tất cả bệnh nhân bằng corticosteroid uống (xem mục dưới đối với ung thư tuyến tiền liệt) chẳng hạn như dexamethason 16 mg mỗi ngày (8 mg x 2 lần/ngày) trong 3 ngày, uống trước 1 ngày trước khi truyền docetaxel để làm giảm tác dụng và mức độ ứ dịch và phản ứng quá mẫn.

Đối với ung thư tuyến tiền liệt đề kháng với hormon, sử dụng cùng với prednison, liều khuyến cáo của thuốc dự phòng dexamethason 8 mg uống vào các thời điểm 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền docetaxel.

Điều chỉnh liều trong quá trình trị liệu

Ung thư vú

Bệnh nhân khởi đầu ở liều 100 mg/m² và bệnh nhân có sốt do giảm bạch cầu hoặc số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³ trong hơn 1 tuần, hoặc có phản ứng ở da tích lũy hoặc nghiêm trọng xảy ra trong quá trình trị liệu bằng docetaxel, khi đó chỉnh liều docetaxel từ 100 mg/m² xuống 75 mg/m². Nếu những phản ứng này ở bệnh nhân vẫn tiếp tục, giảm liều từ 75 mg/m² xuống 55 mg/m² hoặc phải ngưng điều trị. Ngược lại, bệnh nhân bắt đầu liều là 60 mg/m² và không có sốt do giảm bạch cầu, không có số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³ trong hơn 1 tuần, không có phản ứng ở da tích lũy hoặc nghiêm trọng, không có bệnh thần kinh ngoại biên nghiêm trọng xảy ra trong quá trình trị liệu bằng docetaxel, các bệnh nhân này có thể dung nạp được liều cao hơn. Bệnh nhân có bệnh thần kinh ngoại biên ≥ độ 3 cần phải ngưng trị liệu bằng docetaxel.

Trị liệu phối hợp với docetaxel trong hóa trị hỗ trợ ung thư vú

Docetaxel phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid chỉ nên chỉ định khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1.500/mm³. Bệnh nhân có biểu hiện sốt do giảm bạch cầu cần được chỉ định G-CSF cho tất cả các chu kỳ tiếp theo. Bệnh nhân tiếp tục có biểu hiện này cần được duy trì G-CSF và cần giảm liều docetaxel xuống 60 mg/m². Bệnh nhân có biểu hiện phản ứng tích lũy hay nghiêm trọng trên da hoặc các dấu hiệu/triệu chứng thần kinh cảm giác ở mức độ nhẹ xảy ra trong quá trình trị liệu bằng docetaxel, cần giảm liều docetaxel từ 75 xuống 60 mg/m². Nếu bệnh nhân tiếp tục có những biểu hiện này ở liều 60 mg/m², cần ngưng điều trị.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Đơn trị liệu bằng docetaxel trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ sau khi thất bại với phác đồ chứa dẫn chất platin

Bệnh nhân khởi đầu ở liều 75 mg/m² và bệnh nhân có sốt do giảm bạch cầu, hoặc số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³ trong hơn 1 tuần, hoặc có phản ứng ở da tích lũy hoặc nghiêm trọng, hoặc các độc tính không thuộc huyết học khác ở độ 3/4, xảy ra trong quá trình trị liệu bằng docetaxel, cần tạm ngưng trị liệu cho đến khi các độc tính giảm hết và khởi đầu lại ở liều 55 mg/m². Các bệnh nhân có bệnh thần kinh ngoại biên ≥ độ 3 cần ngưng trị liệu bằng docetaxel.

Trị liệu phối hợp docetaxel trong ung thư phổi không tế bào nhỏ cho bệnh nhân chưa được hóa trị

Bệnh nhân khởi đầu ở liều 75 mg/m² phối hợp với cisplatin và bệnh nhân có giảm tiểu cầu đến mức thấp nhất trong chu kỳ trước là < 25.000/mm³, bệnh nhân có sốt do giảm bạch cầu và bệnh nhân có các độc tính không thuộc huyết học khác ở mức độ nghiêm trọng, cần giảm liều docetaxel trong chu kỳ kế tiếp xuống 65 mg/m². Ở các bệnh nhân cần giảm liều hơn nữa, có thể giảm xuống còn 50 mg/m².

Ung thư tuyến tiền liệt

Trị liệu phối hợp với docetaxel đối với ung thư tuyến tiền liệt di căn để kháng hormon

Docetaxel chỉ nên được sử dụng khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1.500/mm³. Bệnh nhân có sốt do giảm bạch cầu, hoặc số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm³ trong hơn 1 tuần, hoặc có phản ứng ở da tích lũy hoặc nghiêm trọng, hoặc có các dấu hiệu/triệu chứng thần kinh cảm giác ở mức độ nhẹ, xảy ra trong quá trình trị liệu bằng docetaxel, nên giảm liều docetaxel từ 75 mg/m² xuống còn 60 mg/m². Nếu bệnh nhân tiếp tục có những phản ứng này, cần ngưng trị liệu bằng docetaxel.

Ung thư dạ dày hay ung thư ở đầu và cổ

Docetaxel phối hợp với cisplatin và fluorouracil trong ung thư dạ dày hoặc ung thư ở đầu và cổ

Bệnh nhân được điều trị bằng phối hợp docetaxel với cisplatin và fluorouracil cần được uống thuốc dự phòng chống nôn và bổ sung nước thích hợp theo những khuyến cáo hiện hành. Trong các nghiên cứu, việc sử dụng G-CSF được bắt đầu ở chu kỳ 2 và các chu kỳ tiếp theo trong trường hợp có sốt do giảm bạch cầu trung tính hoặc có nhiễm trùng hoặc giảm bạch cầu trung tính kéo dài trên 7 ngày. Nếu có xảy ra đợt sốt do giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu mặc dù đã sử dụng G-CSF, cần giảm liều docetaxel từ 75 mg/m² xuống còn 60 mg/m². Nếu có các đợt giảm bạch cầu gây biến chứng tiếp theo xảy ra, cần giảm liều docetaxel từ 60 mg/m² xuống còn 45 mg/m². Trong trường hợp có giảm tiểu cầu độ 4, giảm liều docetaxel từ 75 mg/m² xuống 60 mg/m². Không nên điều trị cho bệnh nhân ở chu kỳ tiếp theo nếu số lượng bạch cầu trung tính chưa hồi phục ở mức > 1.500/mm³ và số lượng tiểu cầu > 100.000/mm³. Ngưng trị liệu nếu vẫn còn những độc tính này.

Điều chỉnh liều theo khuyến cáo đối với độc tính trên tiêu hóa ở những bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel phối hợp với cisplatin và fluorouracil được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Điều chỉnh liều theo khuyến cáo đối với độc tính trên tiêu hóa ở những bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel phối hợp với cisplatin và fluorouracil

Độc tính	Điều chỉnh liều
Tiêu chảy độ 3	Đợt đầu tiên: giảm liều 5-FU 20% Đợt thứ 2: giảm liều docetaxel 20%
Tiêu chảy độ 4	Đợt đầu tiên: giảm liều docetaxel và 5-FU 20% Đợt thứ 2: ngưng trị liệu
Viêm niêm mạc/viêm dạ dày độ 3	Đợt đầu tiên: giảm liều 5-FU 20% Đợt thứ 2: chỉ ngưng 5-FU ở tất cả các chu kỳ tiếp theo Đợt thứ 3: giảm liều docetaxel 20%
Viêm niêm mạc/viêm dạ dày độ 4	Đợt đầu tiên: chỉ ngưng 5-FU ở tất cả các chu kỳ tiếp theo Đợt thứ 2: giảm liều docetaxel 20%

Rối loạn chức năng gan:

Trong trường hợp AST/ALT > 2,5 đến ≤ 5 lần ngưỡng bình thường trên và AP ≤ 2,5 lần ngưỡng bình thường trên, hoặc AST/ALT > 1,5 đến ≤ 5 lần ngưỡng bình thường trên và AP > 2,5 đến ≤ 5 lần ngưỡng bình thường trên, cần giảm 20% liều docetaxel đang sử

dụng. Trong trường hợp AST/ALT > 5 lần ngưỡng bình thường trên và/hoặc AP > 5 lần ngưỡng bình thường trên, cần ngưng sử dụng docetaxel. Điều chỉnh liều đối với cisplatin và fluorouracil trong ung thư dạ dày được thực hiện như sau:

Thay đổi liều cisplatin hoặc tri hoãn liều

Bệnh thần kinh ngoại biên: cần thăm khám về thần kinh trước khi trị liệu và tối thiểu mỗi 2 chu kỳ và khi kết thúc trị liệu. Trong trường hợp có biểu hiện các dấu hiệu/triệu chứng của thần kinh, cần thực hiện thăm khám thần kinh thường xuyên hơn và chỉnh liều theo mức độ độc tính của NCIC-CTC:

• Độ 2: giảm liều cisplatin 20%

• Độ 3: ngưng trị liệu

Độc tính trên tai: ngưng trị liệu nếu độc tính xảy ra ở độ 3

Độc tính trên thận: trong trường hợp có tăng creatinin huyết thanh $\geq$ độ 2 ($> 1,5$ lần giá trị bình thường) mặc dù đã bù đủ nước, cần xác định CrCl trước mỗi chu kỳ và chỉnh liều theo hướng dẫn trong Bảng 2:

Bảng 2: Giảm liều căn cứ trên độ thanh thải Creatinin

Kết quả độ thanh thải creatin trước chu kỳ tiếp theo	Liều cisplatin ở chu kỳ tiếp theo
CrCl $\geq$ 60 ml/phút	Sử dụng cisplatin liều đầy đủ. Theo dõi CrCl trước mỗi chu kỳ.
CrCl trong khoảng 40 và 59 ml/phút	Giảm liều cisplatin 50% ở chu kỳ tiếp theo. Nếu CrCl > 60 ml/phút ở cuối chu kỳ, sử dụng lại cisplatin với liều đầy đủ. Nếu không có sự hồi phục, không sử dụng cisplatin trong chu kỳ kế tiếp.
CrCl < 40 ml/phút	Chỉ bỏ 1 liều cisplatin trong chu kỳ này. Nếu CrCl vẫn < 40 ml/phút ở cuối chu kỳ, ngưng sử dụng cisplatin. Nếu CrCl > 40 và < 60 ml/phút ở cuối chu kỳ, sử dụng 50% liều cisplatin ở chu kỳ tiếp theo. Nếu CrCl > 60 ml/phút ở cuối chu kỳ, sử dụng cisplatin liều đầy đủ cho chu kỳ tiếp theo.

CrCl = Độ thanh thải creatinin

Điều chỉnh liều fluorouracil và tri hoãn trị liệu:

Đối với tiêu chảy và viêm dạ dày, xem Bảng 1.

Trong trường hợp có độc tính từ độ 2 trở lên ở bàn tay-bàn chân, cần ngưng sử dụng fluorouracil cho đến khi hồi phục. Giảm 20% liều fluorouracil.

Đối với các độc tính khác trên độ 3, ngoại trừ rụng tóc và thiếu máu, cần tri hoãn hóa trị (tối đa 2 tuần so với ngày dự định) cho đến khi độc tính giảm bớt và ở mức ≤ 1 và bắt đầu truyền lại thuốc nếu thích hợp.

Trị liệu phối hợp với thuốc ức chế mạnh CYP3A4:

Tránh sử dụng đồng thời thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin và voriconazol). Chưa có dữ liệu lâm sàng về điều chỉnh liều ở các bệnh nhân có sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4. Dựa trên ngoại suy từ dược động học của ketoconazol trên 7 bệnh nhân, cần cân nhắc giảm 50% liều docetaxel nếu bệnh nhân cần sử dụng đồng thời thuốc ức chế mạnh CYP3A4.

LƯU Ý KHI SỬ DỤNG

Dung dịch docetaxel là một thuốc kháng ung thư gây độc tế bào và cũng như các thuốc có tiềm năng gây độc tính khác, cần thận trọng khi thao tác và pha chế thuốc. Cần phải sử dụng găng tay bảo vệ.

Nếu dung dịch docetaxel, ở dạng dung dịch pha loãng ban đầu hoặc ở dạng dung dịch pha loãng cuối cùng, tiếp xúc với da, cần phải rửa thật kỹ ngay vùng da tiếp xúc bằng xà phòng và nước. Nếu tiếp xúc với niêm mạc, cần phải rửa thật kỹ ngay vùng niêm mạc tiếp xúc bằng nước.

Không khuyến cáo để dung dịch docetaxel tiếp xúc với các thiết bị hoặc các dụng cụ dùng để pha chế dung dịch bằng PVC dẻo. Nhằm hạn chế sự phơi nhiễm của bệnh nhân với chất làm dẻo DEHP (di-2-ethylhexyl phthalat) có thể thoát ra từ túi, dụng cụ truyền bằng PVC, dung dịch pha loãng sau cùng của chế phẩm docetaxel cần được bảo quản trong chai (thủy tinh, polypropylen) hoặc túi nhựa (polypropylen, polyolefin) và truyền qua hệ thống ống làm bằng polyethylen.

PHA CHẾ VÀ SỬ DỤNG

KHÔNG sử dụng dạng đóng gói cặp 2 lọ (một lọ dung dịch docetaxel và 1 lọ dung môi) lẫn với dạng đóng gói 1 lọ duy nhất.

Dung dịch docetaxel đậm đặc dạng đóng gói 1 lọ duy nhất

KHÔNG cần phải pha loãng dung dịch docetaxel (20 mg/ml) trước bằng dung môi mà có thể thêm trực tiếp vào dung dịch tiêm truyền. Sử dụng kim truyền 21 gauge để rút docetaxel ra khỏi lọ bởi vì kim có kích thước lớn hơn (kim 18 và 19 gauge) có thể gây ra các tiểu phân từ nắp đáy và cao su.

1. Cần bảo quản dung dịch docetaxel đậm đặc ở nhiệt độ không quá 30°C. Nếu lọ thuốc được bảo quản trong tủ lạnh, cần để cho nhiệt độ của lọ thuốc bằng nhiệt độ phòng khoảng 5 phút trước khi sử dụng.

2. Chỉ sử dụng kim 21 vô trùng để rút ra lượng thuốc cần thiết (20 mg docetaxel/ml) bằng kim tiêm định cỡ và tiêm vào túi hay chai chứa 250 ml dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9% hoặc gluco 5% để có dung dịch có nồng độ sau cùng từ 0,3 mg/ml đến 0,74 mg/ml. Nếu cần sử dụng docetaxel với liều trên 200 mg, cần thể tích dung dịch tiêm truyền lớn hơn để không vượt quá nồng độ sau cùng 0,74 mg/ml.

3. Trộn kỹ dung dịch bằng cách xoay vòng nhẹ.

4. Cũng như các thuốc tiêm khác, cần kiểm tra bằng mắt để phát hiện tiểu phân lạ hoặc sự biến màu của dung dịch trước khi sử dụng. Loại bỏ nếu dung dịch không trong suốt hoặc có vẩn.

Dung dịch docetaxel cần được truyền tĩnh mạch trong 1 giờ trong điều kiện nhiệt độ phòng (dưới 25°C) và ánh sáng bình thường.

Độ ổn định

Dung dịch docetaxel ở dạng dung dịch pha loãng sau cùng cho tiêm truyền nếu bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 25°C (36°F và 77°F) ổn định trong 4 giờ (trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc Gluco 5%) nên cần phải sử dụng trong vòng 4 giờ (bao gồm cả 1 giờ truyền thuốc).

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

Tử vong do độc tính

Ung thư vú

Docetaxel sử dụng ở liều 100 mg/m² có liên quan đến tử vong và có thể hoặc có khả năng liên quan đến trị liệu với tỷ lệ 2,0% (19/965) ở các bệnh nhân ung thư vú di căn, đã hoặc chưa được điều trị trước đó và có chức năng gan bình thường; và 11,5% (7/61) bệnh nhân với nhiều loại ung thư khác nhau có chức năng gan bất thường (SGOT và/hoặc SGPT > 1,5 lần ngưỡng bình thường trên kèm theo AP > 2,5 lần ngưỡng bình thường trên). Trong số các bệnh nhân sử dụng liều 60 mg/m², tử vong liên quan đến trị liệu xảy ra với tỷ lệ 0,6% (3/481) ở các bệnh nhân có chức năng gan bình thường và 3 trong 7 bệnh nhân có chức năng gan bất thường. Gần một nửa trường hợp tử vong xảy ra trong chu kỳ đầu tiên. Nhiễm trùng là nguyên nhân chính của phần lớn các trường hợp tử vong này.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Docetaxel sử dụng ở liều 100 mg/m² ở các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn, đã được hóa trị trước đó bằng phác đồ chứa dẫn chất platin có liên quan đến gia tăng tỷ lệ tử vong do điều trị (14% và 5% trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng). Có 2,8% tử vong liên quan đến điều trị trong số 176 bệnh nhân được điều trị ở liều 75 mg/m² trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong số các bệnh nhân tử vong ở mức liều 75 mg/m², 3 trong số 5 bệnh nhân có chỉ số ECOG PS là 2 khi bắt đầu nghiên cứu.

Phản ứng quá mẫn

Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ đối với phản ứng quá mẫn, đặc biệt trong lần truyền thuốc đầu tiên và thứ 2. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, đặc trưng bởi nổi mẩn/ban đỏ toàn thân, tụt huyết áp và/hoặc co thắt phế quản hoặc rất hiếm trường hợp phản ứng phản vệ gây tử vong, đã được ghi nhận xảy ra ở những bệnh nhân được dự phòng trước trong 3 ngày bằng corticosteroid. Phản ứng quá mẫn đòi hỏi phải ngừng ngay việc tiêm truyền docetaxel. Bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng không nên sử dụng lại docetaxel. Phản ứng quá mẫn có thể xảy ra chỉ trong vòng vài phút, sau khi truyền docetaxel. Nếu chỉ là phản ứng nhẹ như đỏ bừng mặt hoặc phản ứng tại chỗ trên da, không cần phải ngưng trị liệu. Cần phải dự phòng trước cho tất cả bệnh nhân bằng corticosteroid uống trước khi bắt đầu truyền docetaxel.

Tác động trên huyết học

Cần thường xuyên kiểm tra công thức máu cho tất cả bệnh nhân điều trị với docetaxel. Không điều trị tiếp cho bệnh nhân ở chu kỳ kế tiếp nếu số lượng bạch cầu trung tính chưa phục hồi ở mức > 1.500/mm³ và số lượng tiểu cầu > 100.000/mm³. Giảm 25% liều docetaxel cho chu kỳ tiếp theo nếu giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở mức độ nặng (< 500/mm³) kéo dài từ 7 ngày trở lên, sốt do giảm bạch cầu hoặc nhiễm trùng độ 4 xảy ra trong chu kỳ sử dụng docetaxel.

Giảm bạch cầu trung tính (< 2.000/mm³) xảy ra ở tất cả các bệnh nhân sử dụng docetaxel liều từ 60-100 mg/m² và giảm bạch cầu trung tính độ 4 xảy ra (< 500/mm³) ở 85% bệnh nhân sử dụng liều 100 mg/m² và 75% bệnh nhân sử dụng liều 60 mg/m². Cần thường xuyên kiểm tra công thức máu để điều chỉnh liều docetaxel. Không sử dụng docetaxel cho các bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính < 1.500/mm³.

Sốt do giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 12% số bệnh nhân sử dụng docetaxel ở liều 100 mg/m² nhưng rất ít khi xảy ra ở mức liều 60 mg/m². Đáp ứng trên huyết học, phản ứng sốt và nhiễm trùng, tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng ở các phác đồ khác nhau phụ thuộc vào liều sử dụng.

Liên quan đến thuốc điều trị gây ra, có 3 bệnh nhân ung thư vú với chức năng gan giảm nghiêm trọng (bilirubin > 1,7 lần ngưỡng bình thường trên) có xảy ra xuất huyết tiêu hóa gây tử vong do giảm tiểu cầu nặng. Ở các bệnh nhân ung thư dạ dày được điều trị bằng docetaxel phối hợp với cisplatin và fluorouracil (TCF), sốt do giảm bạch cầu và/hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu xảy ra ở 12% số bệnh nhân có sử dụng G-CSF so với 28% ở các bệnh nhân không sử dụng G-CSF. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ TCF cần được theo dõi chặt chẽ trong chu kỳ đầu và các chu kỳ tiếp theo về sốt và nhiễm trùng do giảm bạch cầu.

Suy gan

Không sử dụng docetaxel cho bệnh nhân có bất thường đồng thời cả transaminase và alkaline phosphatase.

Úr dịch

Úr dịch nặng đã được ghi nhận sau khi trị liệu bằng docetaxel. Cần dự phòng bằng corticosteroid cho bệnh nhân trước mỗi khi sử dụng docetaxel để giảm tỷ lệ và mức độ úr dịch. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có tiền sử tràn dịch ở ngay liều đầu tiên để đề phòng tràn dịch nặng hơn. Khi có úr dịch xảy ra, phù ngoại biên thường biểu hiện đầu tiên ở các chi dưới và có thể thành phù toàn thân với mức tăng cân trung bình khoảng 2 kg.

Trong số 92 bệnh nhân ung thư vú được dự phòng trước 3 ngày bằng corticosteroid, úr dịch ở mức trung bình xảy ra trên 27,2% và mức độ nặng là 6,5%. Liều tích lũy trung bình để gây úr dịch ở mức trung bình hay nặng là 819 mg/m². Có 9 bệnh nhân trong số 92 bệnh nhân (9,8%) ngưng điều trị do úr dịch; trong đó có 4 bệnh nhân bị úr dịch nghiêm trọng và 5 bệnh nhân còn lại úr dịch ở mức độ nhẹ hay trung bình. Liều tích lũy trung bình ở các trường hợp úr dịch và phải ngưng trị liệu là 1021 mg/m². Úr dịch được hồi phục hoàn toàn nhưng đôi khi hồi phục xảy ra chậm với thời gian hồi phục trung bình là 16 tuần kể từ lần truyền docetaxel cuối (dao động từ 0 đến trên 42 tuần). Các bệnh nhân có phù ngoại biên có thể được điều trị bằng các biện pháp tiêu chuẩn ví dụ như hạn chế muối, dùng thuốc lợi tiểu.

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp liên quan đến trị liệu xảy ra ở các bệnh nhân được sử dụng nhóm anthracyclin và/hoặc cyclophosphamid, kể cả khi sử dụng trong hóa trị hỗ trợ cho ung thư vú. Trong thử nghiệm lâm sàng khi hóa trị hỗ trợ cho ung thư

vũ (thử nghiệm TAX316), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp xảy ra ở 3 bệnh nhân trong số 744 bệnh nhân sử dụng docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid và 1 trong 736 bệnh nhân sử dụng fluorouracil, doxorubicin và cyclophosphamid. Ở các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ TAC, nguy cơ loạn sản tủy muện hay bệnh bạch cầu dòng tủy cần phải được theo dõi về mặt huyết học.

Phản ứng ở da

Ban đỏ tại chỗ ở các đầu chi kèm theo phù, sau đó có thể tróc da đã được ghi nhận xảy ra. Trong trường hợp có độc tính nghiêm trọng trên da, cần điều chỉnh liều điều trị. Tỷ lệ ngưng điều trị do độc tính trên da là 1,6% (15/965) ở các bệnh nhân ung thư vú di căn. Trong số 92 bệnh nhân ung thư được dự phòng trước trong 3 ngày bằng corticosteroid, không có trường hợp nào xảy ra độc tính nghiêm trọng trên da và không có bệnh nhân nào phải ngưng trị liệu bằng docetaxel do độc tính này.

Phản ứng trên thần kinh

Các triệu chứng thần kinh cảm giác nặng (đi cảm, loạn cảm, đau) xảy ra với tỷ lệ 5,5% (53/965) bệnh nhân ung thư vú di căn và đưa đến hậu quả phải ngưng trị liệu với tỷ lệ 6,1%. Khi những triệu chứng này xảy ra, cần phải điều chỉnh liều lượng. Nếu triệu chứng dai dẳng, cần phải ngưng trị liệu. Bệnh nhân có biểu hiện độc tính trên thần kinh trong các thử nghiệm lâm sàng và những bệnh nhân có thông tin theo dõi đầy đủ thường sẽ hết các triệu chứng này một cách tự phát trong vòng 9 tuần kể từ khi bắt đầu xuất hiện (dao động từ 0-106 tuần). Bệnh thần kinh vận động ngoại biên nặng, chủ yếu biểu hiện bằng triệu chứng suy yếu ở tận cùng chi xa, xảy ra với tỷ lệ 4,4% (42/965).

Suy nhược

Suy nhược nặng được ghi nhận với tỷ lệ 14,9% (144/965) ở bệnh nhân ung thư vú nhưng buộc phải ngưng trị liệu chỉ xảy ra ở tỷ lệ 1,8%. Các triệu chứng mệt mỏi, suy yếu có thể kéo dài từ vài ngày cho đến vài tuần và có thể liên quan đến sự suy giảm tình trạng hoạt động thể chất ở bệnh nhân có bệnh tiền triển.

Rối loạn về mắt

Phù hoàng điểm (CME) được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với docetaxel. Bệnh nhân bị suy giảm thị lực nên tiến hành kiểm tra nhanh toàn bộ các thông số về thị lực. Nếu có chẩn đoán thấy phù hoàng điểm, nên ngưng điều trị với docetaxel và tiến hành các biện pháp điều trị phù hợp. Cần xem xét thay thế bằng điều trị ung thư không taxan.

Thành phần ethanol.

Đã ghi nhận được các báo cáo về ngộ độc liên quan đến một số chế phẩm docetaxel do có chứa ethanol. Lượng ethanol trong một liều thuốc docetaxel tiêm truyền có thể gây tác động lên hệ thần kinh trung ương và cần cần nhắc khi kê đơn cho các bệnh nhân cần tránh hoặc cần hạn chế đưa ethanol vào cơ thể. Cần nhắc về hàm lượng ethanol trong chế phẩm docetaxel dạng tiêm truyền vì có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc ngay sau khi dùng thuốc.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Thuốc thuộc nhóm D cho phụ nữ có thai. Căn cứ trên cơ chế tác động và các kết quả nghiên cứu trên động vật, docetaxel có thể gây độc tính trên phôi thai khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Nếu phải sử dụng docetaxel trong khi đang mang thai hoặc nếu bệnh nhân thụ thai khi đang sử dụng thuốc, cần phải thông tin cho bệnh nhân về nguy cơ gây độc tính của thuốc trên phôi thai. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản cần được khuyến cáo tránh có thai trong quá trình điều trị với docetaxel.

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ, có đối chứng tốt trên phụ nữ có thai sử dụng docetaxel.

Phụ nữ cho con bú

Chưa xác định được docetaxel có bài tiết qua sữa hay không. Do có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa và do nguy cơ gây phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú sữa, cần phải quyết định ngưng cho bú hoặc ngưng trị liệu căn cứ trên tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Cần cần nhắc sử dụng docetaxel cho bệnh nhân nhi vì thành phần có chứa ethanol.

Chưa xác định được hiệu quả của docetaxel trong đơn trị liệu hoặc trị liệu phối hợp trên bệnh nhân nhi. Hồ sơ về tính an toàn của docetaxel ở bệnh nhi khi được trị liệu bằng docetaxel đơn trị hay phối hợp trong phác đồ với cisplatin và fluorouracil là tương tự như ở người lớn.

SỬ DỤNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Nhìn chung, cần thận trọng khi lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi, lưu ý đến giảm chức năng gan, thận và các bệnh lý kèm theo khác hoặc các thuốc đang sử dụng.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Khi phối hợp docetaxel với carboplatin để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển, chưa được hóa trị trước đó, các bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (28%) có biểu hiện nhiễm trùng cao hơn so với nhóm bệnh nhân tương tự được điều trị bằng docetaxel+cisplatin và tần suất tiêu chảy, nhiễm trùng và phù ngoại biên cao hơn nhóm bệnh nhân cao tuổi được điều trị bằng vinorelbine+cisplatin.

Ung thư tuyến tiền liệt

Trong số 333 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được điều trị với docetaxel mỗi 3 tuần phối hợp với prednison, có 209 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 68 bệnh nhân trên 75 tuổi. Đối với các bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel mỗi 3 tuần, các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị với tần suất $\geq 10\%$ cao hơn ở nhóm bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi hơn: thiếu máu (71% so với 59%), nhiễm trùng (37% so với 24%), thay đổi ở móng (34% so với 23%), chán ăn (21% so với 10%), sụt cân (15% so với 5%).

Ung thư dạ dày

Tần xuất xảy ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng cao hơn ở nhóm bệnh nhân cao tuổi so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Tần xuất xảy ra các biến cố bất lợi (tất cả các cấp độ): ngù lỵ, viêm dạ dày, tiêu chảy, chóng mặt, phù, sốt do giảm bạch cầu/nhiễm trùng do giảm bạch cầu xảy ra với tỷ lệ $\geq 10\%$ cao hơn ở nhóm bệnh nhân cao tuổi so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Cần theo dõi thận trọng các bệnh nhân cao tuổi khi được điều trị bằng phác đồ TCF.

Suy gan

Không chỉ định docetaxel cho bệnh nhân có bilirubin > ngưỡng bình thường trên. Tương tự, bệnh nhân có AST và/hoặc ALT > 1,5 lần ngưỡng bình thường trên, kèm theo alkaline phosphatase > 2,5 lần ngưỡng bình thường trên cũng không chỉ định dùng docetaxel.

Cần cân nhắc sử dụng docetaxel cho bệnh nhân suy gan vì thành phần có chứa ethanol.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Docetaxel là cơ chất của CYP3A4. các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự chuyển hóa của docetaxel bị ảnh hưởng bởi các thuốc gây ức chế hay cảm ứng hoặc được chuyển hóa bởi P450 3A4.

Các nghiên cứu *in vivo* cho thấy nồng độ docetaxel tăng 2,2 lần khi sử dụng đồng thời với ketoconazol, một thuốc ức chế mạnh CYP3A4. Các thuốc ức chế protease, đặc biệt ritonavir, có thể làm tăng nồng độ docetaxel. Sử dụng đồng thời docetaxel và thuốc ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ docetaxel vì thế cần tránh. Ở các bệnh nhân được điều trị với docetaxel, cần theo dõi chặt chẽ độc tính và cần giảm liều docetaxel nếu tiêm truyền đồng thời với một thuốc ức chế mạnh CYP3A4.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Hiện chưa có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC ĐỘNG BẤT LỢI

Các tác động bất lợi nghiêm trọng của docetaxel gồm:

- Độc tính gây tử vong
- Độc tính trên gan
- Giảm bạch cầu trung tính
- Quá mẫn
- Ứ dịch

Các tác động bất lợi thường gặp trên tất cả các chỉ định của docetaxel là nhiễm trùng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, sốt do giảm bạch cầu, quá mẫn, giảm tiểu cầu, bệnh thần kinh, rối loạn vị giác, khó thở, táo bón, chán ăn, bất thường ở móng, ứ dịch, suy nhược, đau, buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, viêm niêm mạc, rụng tóc, phản ứng trên da và đau cơ. Tần suất thay đổi tùy thuộc vào chỉ định.

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Các tác động bất lợi sau được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc các theo dõi sau khi thuốc lưu hành. Do các báo cáo này được ghi nhận từ các nhóm dân số không biết kích cỡ, vì thế không thể ước tính chính xác về tần suất.

Trên toàn bộ cơ thể: đau lan tỏa, đau ngực, hiện tượng viêm cấp do xạ trị.

Tim-mạch: rung nhĩ, huyết khối tĩnh mạch sâu, bất thường điện tâm đồ, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc mạch phổi, ngất, nhanh nhịp tim, nhồi máu cơ tim.

Da: rất hiếm có trường hợp lupus ban đỏ ở da và hiếm có trường hợp phỏng rộp như ban đỏ nhiều dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc. Trong một vài trường hợp, nhiều yếu tố có thể góp phần vào sự phát triển của những biến cố này. Hội chứng tay-chân nghiêm trọng đã được ghi nhận.

Tiêu hóa: đau bụng, chán ăn, táo bón, loét tá tràng, viêm thực quản, xuất huyết tiêu hóa, thủng đường tiêu hóa, viêm đại tràng thiếu máu, viêm đại tràng, tắc đường tiêu hóa, tắc ruột, viêm đại tràng-ruột do giảm bạch cầu trung tính và mất nước do hậu quả trên các biến cố tiêu hóa đã được ghi nhận.

Huyết học: các cơn xuất huyết rải rác do đông máu nội mạch, thường liên quan đến nhiễm trùng hoặc suy đa cơ quan đã được ghi nhận. Các trường hợp bệnh bạch cầu dòng tủy cấp và hội chứng loạn sản tủy đã được báo cáo có liên quan đến docetaxel khi sử dụng phối hợp với các thuốc hóa trị và/hoặc xạ trị khác.

Phản ứng quá mẫn: hiếm có trường hợp có sốc phản vệ. Rất hiếm khi các trường hợp này dẫn đến tử vong ở những bệnh nhân có sử dụng thuốc dự phòng trước.

Gan: hiếm có trường hợp gây viêm gan, đôi khi tử vong ở các bệnh nhân có bệnh gan trước đó.

Thần kinh: nhầm lẫn, hiếm có trường hợp động kinh hay mất ý thức thoáng qua, đôi khi xảy ra trong khi đang truyền thuốc.

Viêm kết mạc, chảy nước mắt kèm hay không kèm theo viêm kết mạc. Chảy nước mắt quá độ có thể do tắc nghẽn tuyến lệ. Hiếm có trường hợp rối loạn thị giác thoáng qua (lóa mắt, thấy lóa, ám điểm) thường xảy ra trong khi truyền thuốc và liên quan đến phản ứng quá mẫn. Những biến cố này thường hồi phục khi ngưng truyền thuốc. Ghi nhận một số ca phù hoàng điểm (CME) ở bệnh nhân điều trị với docetaxel.

Thính lực: hiếm có trường hợp có độc tính trên tai, rối loạn thính lực có xảy ra và bao gồm cả những trường hợp có liên quan đến các thuốc gây độc tính trên tai khác.

Hô hấp: khó thở, phù phổi cấp, hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh phổi kẽ, viêm phổi kẽ, suy hô hấp, và xơ phổi hiếm khi xảy ra và có thể gây tử vong. Hiếm có trường hợp viêm phổi do xạ trị ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp xạ trị.

Thận: thiếu năng thận và suy thận đã được báo cáo, phần lớn các trường hợp này có liên quan với việc sử dụng đồng thời các thuốc gây độc tính trên thận.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: các trường hợp hạ natri máu đã được báo cáo.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Hiện chưa có thuốc giải độc docetaxel khi có quá liều xảy ra. Trong trường hợp quá liều, cần đưa bệnh nhân vào khoa chăm sóc đặc biệt để theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sống còn. Tiên lượng các biến chứng của quá liều, bao gồm: suy tủy xương, độc tính thần kinh ngoại biên và viêm niêm mạc. Cần điều trị cho bệnh nhân G-CSF càng sớm càng tốt sau khi phát hiện quá liều. Các biện pháp kiểm soát triệu chứng khác cần được thực hiện một cách hợp lý.

Trong 2 ca được báo cáo quá liều, 1 bệnh nhân sử dụng docetaxel với liều 150 mg/m² và bệnh nhân khác sử dụng liều 200 mg/m² truyền trong 1 giờ. Cả 2 bệnh nhân đều bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng, suy nhược nhẹ, phản ứng ở da và dị cảm nhẹ và hồi phục mà không để lại biến cố gì.

BẢO QUẢN

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

HẠN DÙNG

24 tháng từ ngày sản xuất.

Sau khi mở lọ thuốc

Mỗi lọ chỉ sử dụng 1 lần và nên sử dụng ngay sau khi mở.

Khi pha vào túi truyền

Quá trình pha thuốc/ pha loãng cần phải được tiến hành trong điều kiện vô trùng có kiểm soát và các sản phẩm nên được sử dụng ngay.

Sau khi được pha vào túi dịch truyền theo hướng dẫn, các dung dịch chứa docetaxel ổn định trong 6 giờ nếu được bảo quản dưới 25°C. Nên sử dụng thuốc trong vòng 6 giờ (bao gồm cả thời gian truyền tĩnh mạch trong 1 giờ).

Dung dịch truyền docetaxel bão hòa, do đó có thể kết tinh qua thời gian. Nếu tinh thể xuất hiện, không sử dụng mà loại bỏ dung dịch.

XỬ LÝ VÀ LOẠI BỎ

Docetaxel là một tác nhân chống ung thư và cũng như với các hợp chất có nguy cơ gây độc khác, nên cần thận trọng khi xử lý và chuẩn bị dung dịch. Cần sử dụng găng tay.

Nếu để docetaxel đậm đặc hoặc dung dịch truyền lỡ tiếp xúc với da, lập tức rửa ngay thật kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu thuốc tiếp xúc với màng nhầy, rửa ngay thật kỹ bằng nước.

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

DAXOTEL 80 mg/4 ml: Hộp 1 lọ 4 ml

DAXOTEL 120 mg/6 ml: Hộp 1 lọ 6 ml

Sản xuất ở Ấn độ bởi: **Fresenius Kabi Oncology Ltd.**

Village Kishanpura, P.O. Guru Majra, Tehsil Nalagarh, Distt. Solan (H.P) 174101

 **Fresenius
Kabi**
Fresenius Kabi
Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg
Germany



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