

88/85

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 14/3/14

Batch No.:  
Mfg. Date:  
Exp. Date:  
21 X 14 mm  
Area  
(Inverted)

33.33.55/300

**ADRIM 10mg/5 ml**

**ADRIM 10mg/5 ml**

**Doxorubicin Hydrochloride Injection**

5 ml solution contains:  
 Doxorubicin Hydrochloride 10.0 mg  
 Edetate Disodium 1.0 mg  
 Sodium Chloride 45.0 mg  
 Hydrochloric Acid to adjust pH  
 Sodium Hydroxide to adjust pH  
 Water for injections q.s. 5.0 ml

**CONTAINS NO ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES.**

Prescription Only Medicine.  
 Keep medicines out of reach of children.  
 Read the leaflet carefully before using.  
**FOR I.V. INFUSION AFTER DILUTION.**  
 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 preparation except under Medical Supervision.

**ADRIM 10mg/5 ml**

**Doxorubicin Hydrochloride Injection**

2 mg/ml

5 ml **FRESENIUS KABI**

2 mg/ml

5 ml **FRESENIUS KABI**

**Store under refrigeration 2-8°C. Protect from light.**

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

Thuốc bán theo đơn. Để thuốc xa tầm với của trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
**ADRIM 10 mg/5 ml - Dung dịch tiêm truyền.** Hộp 1 lọ 5 ml chứa 10 mg Doxorubicin Hydrochloride.  
 Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng. Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Tránh ánh sáng. "Số lô SX, NSX, HD" xem "Batch No., Mfg. Date, Exp. Date" trên bao bì.  
 SX bởi: Fresenius Kabi Oncology Ltd., 19 HPSIDC, Industrial Area, Baddi, Distt Solan, (H.P.) 173 205, Ấn Độ.  
 DNNK.

VNM

### Colour Code

- Pantone 730 C
- Pantone 340 C
- Pantone 300 C
- Black





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

Dung dịch doxorubicin hydrochlorid truyền tĩnh mạch

ADRIM

### MÔ TẢ

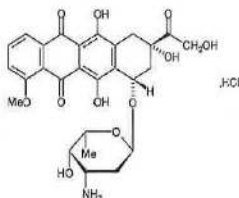
Adrim (doxorubicin hydrochlorid) 10 mg/5 ml và 50 mg/25 ml là một kháng sinh nhóm anthracyclin gây độc tế bào phân lập từ nấm cây *Streptomyces peucetius var. caesius*.

### THÀNH PHẦN

Mỗi ml chứa 2 mg doxorubicin hydrochlorid.

Tá dược: Edetat Disodium, Sodium Chlorid, Hydrochloric acid, Sodium Hydroxid và nước pha tiêm.

### CẤU TRÚC HÓA HỌC



Tên hóa học của doxorubicin: 5,12-Naphthacenedione, 10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo hexopyranosyl) oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxylacetyl)-1-methoxy-, hydrochlorid (8S-*cis*). Công thức phân tử:  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$  và trọng lượng phân tử là 579,99.

### DƯỢC LÝ

Doxorubicin liên kết với acid nucleic, có thể bằng cách đan xen đặc hiệu của nhân anthracyclin phẳng với chuỗi xoắn kép ADN. Vòng anthracyclin tan được trong dầu, nhưng đối bào hòa của hệ thống vòng có chứa nhiều nhóm hydroxyl tiếp giáp với đường amin, tạo ra một trung tâm ưa nước. Phân tử này là lưỡng tính, chứa các chức acid trong các nhóm phenolic vòng và một nhóm chức base trong nhóm đường amino. Nó liên kết với màng tế bào cũng như các protein huyết tương.

Tác dụng gây độc tế bào của doxorubicin trên các tế bào ác tính và các ảnh hưởng độc hại của nó trên các cơ quan khác nhau được cho là có liên quan đến các hoạt động đan xen với gốc base của nucleotid và gắn kết với lipid màng tế bào của doxorubicin. Sự đan xen này ức chế quá trình sao chép nucleotid và hoạt động của DNA và RNA polymerase. Sự tương tác của doxorubicin với topoisomerase II để tạo ra các phức DNA có thể phân chia đường như là một cơ chế quan trọng của tính chất độc tế bào của doxorubicin.

Sự gắn kết với màng tế bào của doxorubicin có thể ảnh hưởng đến một loạt các chức năng tế bào. Giảm hóa điện tử của doxorubicin bởi một loạt các enzym oxidase, reductase và dehydrogenase tạo ra các dạng dễ phản ứng bao gồm gốc tự do hydroxyl  $OH\cdot$ . Sự tạo thành gốc tự do gây ra độc tính đối với tim của doxorubicin do giảm nồng độ của Cu (II) và Fe (III) ở tế bào.

Các tế bào được điều trị bằng doxorubicin đã được chứng minh thể hiện những thay đổi hình thái đặc trưng gắn liền với quá trình apoptosis (sự chết tế bào theo chu trình). Quá trình apoptosis do doxorubicin có thể là một phần không thể thiếu của cơ chế hoạt động liên quan đến tác dụng điều trị, độc tính, hoặc cả hai.



Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy doxorubicin có tác dụng độc tế bào với hoạt tính rộng ở các u thực nghiệm, tác dụng ức chế miễn dịch, các độc tính gây ung thư ở loài gặm nhấm, kích thích một loạt các hiệu ứng độc hại, bao gồm cả độc tính tim chậm và tiến triển, ức chế tủy trong tất cả các loài và teo tinh hoàn ở chuột và chó.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các nghiên cứu dược động học, thực hiện trên các bệnh nhân bị các dạng khối u khác nhau đang điều trị bằng phác đồ đơn trị liệu hoặc đa trị liệu, đã chỉ ra rằng doxorubicin có khuynh hướng chuyển hóa nhiều pha sau khi truyền tĩnh mạch. Ở 4 bệnh nhân, doxorubicin đã được chứng minh có đặc điểm dược động học phụ thuộc liều dùng trong khoảng liều từ 30 – 70 mg/m<sup>2</sup>.

**Phân bố:** Thời gian bán thải pha đầu của doxorubicin khoảng 5 phút cho thấy sự hấp thu nhanh chóng ở các mô, trong khi sự thải trừ chậm từ mô được biểu hiện qua thời gian bán thải pha cuối từ 20 – 48 giờ. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng từ 809 – 1214 l/m<sup>2</sup> và cho thấy sự hấp thu mạnh doxorubicin vào các mô. Sự gắn kết của doxorubicin và chất chuyển hóa doxorubicinol với protein huyết tương vào khoảng 74 – 76% và phụ thuộc nồng độ doxorubicin trong huyết tương cho tới nồng độ 1,1 µg/ml.

Doxorubicin bài tiết qua sữa của 1 bệnh nhân đang cho con bú, với nồng độ đỉnh trong sữa đạt được 24 giờ sau khi dùng thuốc cao xấp xỉ 4,4 lần so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Doxorubicin được phát hiện có trong sữa cho tới 72 giờ sau khi dùng thuốc với liều doxorubicin 70 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 15 phút và cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 26 giờ. Nồng độ đỉnh của doxorubicinol trong sữa sau 24 giờ là 0,11 µg/ml và AUC đến 24 giờ là 9,0 µg.h/ml trong khi AUC của doxorubicin là 5,4 µg.h/ml.

Doxorubicin không đi qua hàng rào máu não.

**Chuyển hóa:** Sự giáng hóa enzym ở vị trí 7 và sự phân tách đường daunosamin thành các chất chuyển hóa aglycon thường kèm theo với sự hình thành các gốc tự do, sự hình thành tại chỗ các gốc tự do có thể góp phần vào độc tính đối với tim của doxorubicin. Doxorubicinol có khuynh hướng hình thành với tốc độ hạn chế, thời gian bán thải pha cuối của DOX-OL tương tự với doxorubicin. Nồng độ tương đối của DOX-OL so với doxorubicin, tức là tỷ lệ giữa giá trị AUC của DOX-OL và AUC của doxorubicin, nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,6.

**Thải trừ:** Độ thanh thải trong huyết tương nằm trong khoảng từ 324 đến 809 ml/phút/m<sup>2</sup> và chiếm ưu thế so với sự chuyển hóa và thải trừ qua mật. Khoảng 40% liều dùng xuất hiện trong mật trong 5 ngày, trong khi chỉ 5-12% liều thuốc và chất chuyển hóa của nó xuất hiện trong nước tiểu trong cùng khoảng thời gian này. Trong nước tiểu, < 3% liều thuốc được thu hồi dưới dạng DOX-OL trong vòng 7 ngày.

Độ thanh thải toàn thân của doxorubicin giảm đáng kể ở phụ nữ béo phì có trọng lượng lớn hơn 130% trọng lượng lý tưởng. Độ thanh thải cũng giảm đáng kể mà không có thay đổi nào về thể tích phân bố ở bệnh nhân béo phì so với bệnh nhân bình thường có trọng lượng dưới 115% trọng lượng lý tưởng.

### **Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Trẻ em:** Sau khi dùng các liều doxorubicin từ 10 – 75 mg/m<sup>2</sup> cho 60 trẻ em và thiếu niên từ 2 tháng tuổi đến 20 tuổi, độ thanh thải của doxorubicin trung bình là 1443 ± 114 ml/phút/m<sup>2</sup>. Các phân tích sâu hơn đã chứng minh rằng độ thanh thải ở 52 trẻ em trên 2 tuổi (1540 ml/phút/m<sup>2</sup>) tăng lên so với ở người lớn. Tuy nhiên, độ thanh thải ở trẻ dưới 2 tuổi (813 ml/phút/m<sup>2</sup>) lại giảm đi so với trẻ lớn và xấp xỉ bằng độ thanh thải ở người lớn.

**Người cao tuổi:** Mặc dù được động học ở người cao tuổi (= 65 tuổi) đã được đánh giá, nhưng không có khuyến cáo về điều chỉnh liều cho lứa tuổi này.

**Giới tính:** Một nghiên cứu lâm sàng đã công bố thực hiện trên 6 bệnh nhân nam và 21 bệnh nhân nữ lần đầu dùng anthracyclin cho thấy độ thanh thải trung bình ở đàn ông cao hơn đáng kể so với phụ nữ (1088 ml/phút/m<sup>2</sup> so với 433 ml/phút/m<sup>2</sup>). Tuy nhiên, thời gian bán thải pha cuối của doxorubicin ở đàn ông dài hơn so với ở phụ nữ (54 giờ so với 35 giờ).

**Chủng tộc:** Ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc đối với dược động học của doxorubicin chưa được đánh giá.

**Suy gan:** Độ thanh thải của doxorubicin và doxorubicinol giảm xuống ở những bệnh nhân suy chức năng gan.

**Suy thận:** Ảnh hưởng của chức năng thận đối với dược động học của doxorubicin chưa được đánh giá.

## CHỈ ĐỊNH

Adrim (doxorubicin) được sử dụng có hiệu quả làm thoái triển nhiều tình trạng tân sản như bệnh bạch cầu cấp nguyên bào dòng lympho và dòng tủy, bướu Wilm, u nguyên bào thần kinh, sarcoma xương và mô mềm, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư bàng quang tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến giáp, ung thư dạ dày, bệnh lympho ác tính cả thể Hodgkins và non-Hodgkins, ung thư biểu mô phế quản (phổi) trong đó bào nhỏ đáp ứng tối ưu hơn các dòng tế bào khác.

Adrim (doxorubicin) cũng được chỉ định như thuốc kết hợp trong phác đồ điều trị cho phụ nữ có bằng chứng liên quan đến hạch bạch huyết ở nách sau khi cắt bỏ ung thư vú.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không đề xuất điều trị Adrim (doxorubicin) nếu bệnh nhân có các tình trạng sau đây:

- Lượng bạch cầu trung tính trước điều trị < 1500 tế bào/mm<sup>3</sup>
- Suy gan nặng
- Vừa trải qua nhồi máu cơ tim
- Suy cơ tim nặng
- Rối loạn nhịp tim nghiêm trọng
- Điều trị trước đó bằng các liệu pháp gây tích lũy doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, và/hoặc các anthracyclin và anthracenedion khác.
- Quá mẫn với doxorubicin, bất kỳ các tá dược nào trong thuốc, hoặc các anthracyclin và anthracenedion khác.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Khi có thể, để giảm nguy cơ tăng độc tính trên tim ở những bệnh nhân dùng doxorubicin sau khi ngừng điều trị với các loại thuốc có độc tính cho tim khác, đặc biệt là loại thuốc có thời gian bán thải dài như trastuzumab, phác đồ điều trị có doxorubicin nên hoãn lại cho đến khi các thuốc khác thải trừ hết khỏi hệ tuần hoàn (xem Cảnh báo và Thận trọng).

Thận trọng khi sử dụng doxorubicin sẽ làm giảm nguy cơ thoát mạch. Phản ứng tại chỗ như nổi mề đay và vết hồng ban cũng có thể giảm đi. Khi tiêm truyền tĩnh mạch doxorubicin, thoát mạch có thể xảy ra có hoặc không có cảm giác hồng hoặc châm chích, ngay cả khi kim truyền rõ ràng hút thấy máu. Nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng của thoát mạch, cần ngừng tiêm hay

truyền tĩnh mạch ngay và bắt đầu lại ở tĩnh mạch khác. Nếu nghi ngờ bị thoát mạch, liên tục chườm nước đá vào chỗ tiêm trong 15 phút, 4 lần/ngày trong 3 ngày có thể hữu ích. Chưa rõ về lợi ích của việc dừng tại chỗ các loại thuốc. Do các phản ứng thoát mạch thường tiến triển nặng lên, khuyến cáo nên giám sát chặt chẽ và tư vấn phẫu thuật thẩm mỹ. Phồng rộp, lở loét và/hoặc đau dai dẳng là những chỉ định cho phẫu thuật cắt bỏ rộng, sau đó là ghép da mỏng.

Phác đồ thường dùng nhất là 60-75 mg/m<sup>2</sup> tiêm truyền tĩnh mạch một lần cách nhau 21 ngày. Nên giảm liều ở các bệnh nhân dự trữ tùy không đầy đủ do tuổi già, hoặc do quá trình điều trị trước đó, hoặc thâm nhiễm tủy xương.

Doxorubicin được dùng đồng thời với các thuốc hoá trị khác. Bằng chứng là trong điều trị một số bệnh ung thư, phác đồ phối hợp tỏ ra ưu việt hơn so với sử dụng đơn trị liệu. Lợi ích và nguy cơ của liệu pháp phối hợp vẫn đang được làm rõ. Khi dùng phối hợp với các thuốc hoá trị liệu khác, liều dùng thông thường của doxorubicin là 40 – 60 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch một lần cách nhau 21 – 28 ngày.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn (NSABP B-15) trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm liên quan đến các hạch bạch huyết nách, chế độ điều trị liều kết hợp AC (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> và cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup>) tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 của mỗi chu kỳ điều trị 21 ngày. Việc điều trị đã sử dụng phác đồ gồm bốn chu kỳ.

### Điều chỉnh liều

Những bệnh nhân trong nghiên cứu NSABP-B15 có thể có thay đổi liều của AC đến 75% liều bắt đầu cho bệnh sốt/nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính. Khi cần thiết, chu kỳ tiếp theo của đợt điều trị đã bị hoãn cho đến khi bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)  $\geq 1000$  tế bào/mm<sup>3</sup> và số lượng tiểu cầu  $\geq 100.000$  tế bào/mm<sup>3</sup> và độc tính không liên quan đến huyết học đã được xử lý.

Trong trường hợp tăng bilirubin huyết liệu doxorubicin phải giảm như sau:

Nồng độ bilirubin trong huyết tương (mg/dL)	Liều giảm (%)
1,2 – 3,0	50
3,1 – 5,0	75

### Hướng dẫn cách dùng

Nên truyền doxorubicin chậm vào đường truyền dung dịch NaCl 0,9% hoặc Dextrose 5% có sẵn. Nên nối dây truyền với một kim bướm cắm vào tĩnh mạch lớn. Nếu có thể, nên tránh các tĩnh mạch ngay phía trên khớp, với tĩnh mạch bị tổn thương hoặc đường dẫn lưu bạch huyết. Liều dùng và độ lớn của tĩnh mạch sẽ quyết định tốc độ tiêm. Tuy nhiên, không nên tiêm hết cả liều dưới 3-5 phút. Ban đỏ tại chỗ dọc theo tĩnh mạch cũng như đỏ bừng mặt có thể là biểu hiện của việc dùng thuốc quá nhanh. Cảm giác rát hoặc buốt có thể biểu thị thuốc bị thấm quanh tĩnh mạch, nên ngừng truyền ngay và bắt đầu ở một tĩnh mạch khác. Thoát mạch cũng có thể xảy ra mà không gây đau.

Doxorubicin không nên trộn lẫn với heparin hoặc fluorouracil vì những thuốc này không tương thích dẫn tới có thể hình thành kết tủa. Tránh tiếp xúc với các dung dịch kiềm vì có thể dẫn đến sự thủy phân của doxorubicin. Cho tới khi có dữ liệu về độ tương thích, không khuyến cáo trộn lẫn doxorubicin với các thuốc khác.

Cần kiểm tra bằng mắt để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG



## CẢNH BÁO

**Cảnh báo chung:** Chỉ dùng doxorubicin dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm về sử dụng hóa trị liệu điều trị ung thư. Bệnh nhân cần hồi phục hoàn toàn khỏi các độc tính cấp (ví dụ như viêm dạ dày, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và các nhiễm trùng toàn thân) trong lần điều trị độc tế bào trước đó. Khi khởi đầu điều trị bằng doxorubicin cần tiến hành các đánh giá: số đếm tế bào máu, nồng độ bilirubin toàn phần, AST, và creatinin trong huyết thanh; và chức năng tim được xác định bằng chức năng tổng máu thất trái (LVEF). Bệnh nhân cần được giám sát chặt trong quá trình điều trị để phòng các biến chứng lâm sàng có thể xảy ra do ức chế tủy. Có thể cần tới các biện pháp chăm sóc hỗ trợ trong trường hợp giảm bạch cầu nặng và các biến chứng nhiễm khuẩn. Giám sát nguy cơ độc tính trên tim cũng rất quan trọng, đặc biệt với nồng độ tích lũy lớn doxorubicin.

Doxorubicin có thể làm tăng độc tính của các liệu pháp điều trị ung thư khác.

**Chức năng tim :** Điều trị bằng anthracyclin có nguy cơ gây độc tính đối với tim. Độc tính đối với tim do anthracyclin gây ra có thể biểu hiện bằng các triệu chứng sớm (hoặc cấp tính) hay muộn (chậm). Độc tính sớm đối với tim của doxorubicin xuất hiện dai dẳng chủ yếu là nhịp nhanh xoang và/hoặc bất thường điện tâm đồ (ECG) chẳng hạn như các biến đổi ở sóng ST-T. Loạn nhịp nhanh, bao gồm cả co bóp thất sớm và nhịp nhanh thất, nhịp tim chậm, cũng như bloc nhĩ thất và bloc nhánh cũng đã được báo cáo. Những tác dụng này thường không dự báo các độc tính xuất hiện chậm sau đó, hiếm khi có tầm quan trọng về lâm sàng, và thường không được coi là dấu hiệu để ngưng điều trị bằng doxorubicin.

Độc tính chậm đối với tim thường xuất hiện muộn trong quá trình điều trị bằng doxorubicin hoặc trong vòng 2-3 tháng sau khi ngừng điều trị, nhưng cũng đã gặp trường hợp xuất hiện muộn hơn, từ vài tháng đến hàng năm sau khi ngừng thuốc. Bệnh lý chậm ở cơ tim thường biểu hiện bởi giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF) và/hoặc dấu hiệu và triệu chứng suy tim xung huyết (CHF) chẳng hạn như nhịp tim nhanh, khó thở, phù phổi, phù ngoại biên, tim to và gan to, thiếu niệu, cổ trướng, tràn dịch màng phổi và tiếng ngựa phi. Cũng đã có báo cáo về các độc tính bán cấp như viêm màng ngoài tim/viêm cơ tim. Suy tim xung huyết nguy hiểm đến tính mạng là dạng nghiêm trọng nhất của bệnh lý cơ tim do anthracyclin gây ra và thể hiện độc tính phụ/hoặc liều tích lũy của doxorubicin.

Xác suất xảy ra suy giảm chức năng cơ tim, dựa trên một số chỉ số kết hợp với các dấu hiệu và triệu chứng giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF), được ước tính là 1-2% với tổng liều tích lũy của doxorubicin 300 mg/m<sup>2</sup>, là 3-5% với liều 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-8% với liều 450 mg/m<sup>2</sup> và 6-20% với liều 500 mg/m<sup>2</sup> được dùng trong phác đồ tiêm liều tấn công một lần mỗi 3 tuần. Trong một đánh giá hồi cứu, xác suất xảy ra suy tim xung huyết được báo cáo là 5/168 (3%) ở liều tích lũy của doxorubicin là 430 mg/m<sup>2</sup>, 8/10 (7%) ở liều 575 mg/m<sup>2</sup> và 3/14 (21%) ở liều 728 mg/m<sup>2</sup>. Trong một nghiên cứu tiền cứu về sử dụng doxorubicin phối hợp với cyclophosphamid, fluoracil và/hoặc vincristin ở bệnh nhân bị ung thư vú hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ, xác suất xảy ra suy tim xung huyết ở các liều tích lũy doxorubicin khác nhau là 1,5% với liều 300 mg/m<sup>2</sup>, 4,9% với liều 400 mg/m<sup>2</sup>, 7,7% với liều 450 mg/m<sup>2</sup> và 20,5% với liều 500 mg/m<sup>2</sup>. Nguy cơ xảy ra suy tim xung huyết tăng lên nhanh chóng khi tổng liều tích lũy doxorubicin vượt quá 400 mg/m<sup>2</sup>.

Độc tính tim có thể xảy ra khi dùng liều thấp hơn ở những bệnh nhân đã chiếu xạ trung tâm thất/màng ngoài tim từ trước, sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính với tim khác, phơi nhiễm doxorubicin ở trẻ em và người già. Dữ liệu cũng cho thấy rằng bệnh tim có từ trước là một yếu tố cộng hưởng làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính cho tim do doxorubicin. Trong trường hợp như vậy, độc tính trên tim có thể xảy ra khi dùng liều thấp hơn liều tích lũy được đề nghị của doxorubicin. Các nghiên cứu cũng gợi ý rằng dùng đồng thời doxorubicin với các thuốc chẹn

kênh calci có thể làm tăng nguy cơ gặp độc tính của doxorubicin trên tim. Tổng liều doxorubicin được chỉ định dùng cho bệnh nhân cũng cần tính đến việc đã điều trị trước hoặc đồng thời với các chất liên quan như daunorubicin, idarubicin và mitoxantron. Mặc dù không chính thức được thử nghiệm, nhưng độc tính của doxorubicin và các anthracyclin hoặc anthracenedion khác có thể có tính chất cộng hợp. Bệnh cơ tim và/hoặc suy tim xung huyết có thể tồn tại nhiều tháng hoặc hàng năm sau khi ngừng dùng doxorubicin.

Nguy cơ biểu hiện cấp tính của độc tính của doxorubicin trên tim ở trẻ em có thể cao hơn hay thấp hơn so với người lớn. Bệnh nhi dường như là nhóm đối tượng đặc biệt có nguy cơ xuất hiện độc tính chậm trên tim, trong đó bệnh lý cơ tim do doxorubicin gây ra sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển cơ tim khi bệnh nhi trưởng thành, dẫn tới khả năng xuất hiện suy tim xung huyết ở độ tuổi thanh niên. Có tới 40% bệnh nhi bị rối loạn chức năng tim không triệu chứng và 5 – 10% bệnh nhi có thể bị suy tim xung huyết trong giai đoạn theo dõi dài hạn. Độc tính chậm trên tim này có thể liên quan đến liều doxorubicin. Thời gian theo dõi càng dài, tỷ lệ phát hiện ra độc tính này càng cao. Điều trị suy tim xung huyết do doxorubicin bao gồm sử dụng digitalis, thuốc lợi niệu, các thuốc làm giảm hậu gánh như chất ức chế men chuyển angiotensin I, chế độ ăn hạn chế muối và chế độ nghỉ ngơi. Sự can thiệp này có thể làm giảm triệu chứng và cải thiện tình trạng chức năng của bệnh nhân.

**Giám sát chức năng tim:** Nguy cơ suy tim nghiêm trọng có thể giảm xuống nhờ giám sát thường quy LVEF trong quá trình điều trị đồng thời ngừng sử dụng doxorubicin ngay khi có dấu hiệu đầu tiên của suy chức năng tim. Phương pháp thường được dùng để đánh giá LVEF là chụp mạch nhân phóng xạ (MUGA) hoặc siêu âm tiếng vang (ECHO) cũng như theo dõi điện tâm đồ (ECG). Khuyến khích đánh giá chức năng tim trước điều trị bằng phương pháp MUGA hoặc ECHO, đặc biệt là đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gặp độc tính trên tim tăng. Nên kiểm tra định kỳ LVEF bằng MUGA và ECHO, đặc biệt là khi dùng các thuốc anthracyclin ở liều cao và tích lũy. Nên sử dụng thống nhất một kỹ thuật đánh giá trong suốt quá trình theo dõi. Ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, đặc biệt những trường hợp đã dùng anthracyclin hoặc anthracenedion từ trước, việc giám sát chức năng tim phải đặc biệt tuân thủ và cần cần nhắc cần thận lợi ích-nguy cơ của việc tiếp tục dùng thuốc cho các bệnh nhân bị suy chức năng tim.

Sinh thiết màng trong tim được coi là biện pháp chẩn đoán nhạy nhất để phát hiện bệnh lý cơ tim do anthracyclin gây ra; tuy nhiên, trên thực tế biện pháp này không thể tiến hành thường quy được. Các biến đổi ở điện tâm đồ như loạn nhịp tim, giảm điện thế đoạn sóng QRS, hoặc kéo dài quá giới hạn bình thường thời gian tâm thu có thể là dấu hiệu của bệnh cơ tim do anthracyclin gây ra, nhưng điện tâm đồ không phải là một phương pháp nhạy hoặc đặc hiệu để theo dõi các độc tính trên tim do anthracyclin.

Độc tính tim chậm có nguy cơ cao xảy ra ở các bệnh nhi sau khi dùng doxorubicin và do đó cần được theo dõi đánh giá chức năng tim định kỳ để giám sát độc tính tim chậm này. Ở người lớn, sự giảm LVEF 10% dưới giới hạn dưới bình thường hoặc giảm tuyệt đối dưới ngưỡng 45%, hoặc giảm LVEF 20% ở bất kỳ mức độ nào là dấu hiệu của sự hủy hoại chức năng tim. Ở bệnh nhi, sự hủy hoại chức năng tim trong hoặc sau khi kết thúc điều trị bằng doxorubicin được chỉ ra bằng dấu hiệu sụt giảm tuyệt đối  $\geq 10$  bách phân vị hoặc dưới 29% về chỉ số cơ hội thất trái (FS), hoặc giảm tuyệt đối 10 bách phân vị hoặc dưới 55% về LVEF. Nói chung, nếu kết quả xét nghiệm chỉ ra sự hủy hoại chức năng tim liên quan đến doxorubicin, cần đánh giá lại lợi ích của việc tiếp tục dùng thuốc so với nguy cơ gây tổn thương tim không hồi phục. Đã có báo cáo về việc xuất hiện loạn nhịp tim cấp đe dọa tính mạng trong khi hoặc vài giờ sau khi dùng doxorubicin.

## **Độc tính về huyết học**



Cũng như các thuốc độc tế bào khác, doxorubicin có thể gây suy tủy. Cần giám sát cẩn thận tình trạng suy tủy. Cần đánh giá số đếm toàn bộ và từng loại bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu trước và trong từng chu kỳ điều trị với doxorubicin. Tình trạng giảm bạch cầu và/hoặc giảm bạch cầu hạt (bạch cầu trung tính) có hồi phục là những biểu hiện chủ yếu của độc tính về huyết học của doxorubicin và là độc tính cấp liên quan đến liều dùng thường gặp nhất của thuốc này. Với bằng liều điều trị khuyến cáo, tình trạng giảm bạch cầu thường nhất thời, đạt điểm thấp nhất sau khi dùng thuốc từ 10-14 ngày và thường hồi phục vào ngày thứ 21. Giảm tiểu cầu và thiếu máu có thể xuất hiện. Hậu quả lâm sàng của suy tủy nghiêm trọng bao gồm sốt, nhiễm trùng, nhiễm trùng /nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm trùng, xuất huyết, thiếu oxy ở mô hoặc tử vong.

### **Giảm bạch cầu thứ phát**

Sự xuất hiện bệnh bạch cầu tủy hoặc bệnh loạn sản tủy thứ phát được báo cáo nhiều nhất ở các bệnh nhân điều trị bằng phác đồ có chứa anthracyclin (kể cả doxorubicin) và các thuốc chống tân sinh hủy hoại DNA, kết hợp với xạ trị, khi bệnh nhân được điều trị trước bằng rất nhiều thuốc gây độc tế bào, hoặc khi tăng liều các thuốc anthracyclin. Những trường hợp như vậy thường có giai đoạn tiềm tàng từ 1-3 năm. Tỷ lệ xuất hiện bệnh bạch cầu tủy hoặc loạn sản tủy thứ phát được ước tính dựa trên phân tích 8563 bệnh nhân điều trị ung thư vú giai đoạn sớm trong 6 nghiên cứu thực hiện bởi Dự án quốc gia về hỗ trợ phẫu thuật đại tràng và vú (NSABP) của Mỹ, bao gồm cả nghiên cứu NSABP B-15. Bệnh nhân trong các nghiên cứu này được dùng hoá trị liệu hỗ trợ (AC) doxorubicin với các liều tiêu chuẩn và cyclophosphamid với các liều tiêu chuẩn hoặc liều tăng và được theo dõi trong 61.810 năm theo dõi bệnh nhân (patient-years). Trong số 4483 bệnh nhân được nhận các liệu thuốc AC thông thường, đã xác định được 11 trường hợp bệnh bạch cầu tủy hoặc loạn sản tủy, cho 1 tỷ lệ 0,32 ca trong 1000 năm theo dõi bệnh nhân (khoảng tin cậy - CI - 95%, 0,16 - 0,57) và tỷ lệ tích lũy sau 5 năm là 0,21% (95% CI, 0,11 - 0,41%). Trong một phân tích khác trên 1474 bệnh nhân ung thư vú được dùng điều trị hỗ trợ bằng phác đồ có doxorubicin trong các thử nghiệm lâm sàng ở Trung tâm Ung thư M.D. Anderson thuộc Đại học Texas, tỷ lệ được ước tính là 1,5% sau 10 năm. Trong cả hai ví dụ, những bệnh nhân được dùng liều cyclophosphamid cao hơn, những bệnh nhân được điều trị bằng chiếu xạ, hoặc những người từ 50 tuổi trở lên có nguy cơ gia tăng đối với bệnh bạch cầu tủy hoặc loạn sản tủy thứ phát. Bệnh nhân nhi cũng có nguy cơ mắc bệnh bạch cầu tủy.

### **Phản ứng tại vị trí tiêm**

Xơ cứng tĩnh mạch có thể do tiêm vào tĩnh mạch nhỏ hoặc do tiêm nhiều lần vào cùng một tĩnh mạch. Tuân thủ quy trình sử dụng được khuyến cáo có thể giảm thiểu nguy cơ viêm tĩnh mạch/viêm tắc tĩnh mạch tại vị trí tiêm (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, XỬ LÝ VÀ HỦY BỎ**).

### **Thoát mạch**

Khi tiêm tĩnh mạch doxorubicin, thoát mạch có thể xảy ra có hoặc không có cảm giác bông hoặc châm chích, ngay cả khi kim truyền rõ ràng hút thấy máu. Nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng của thoát mạch đã xảy ra, việc tiêm hay truyền tĩnh mạch nên được chấm dứt ngay lập tức và khởi động lại trong tĩnh mạch khác (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

### **Suy gan**

Vì doxorubicin chuyển hoá và thải trừ chủ yếu qua đường gan mật, độc tính của các liều doxorubicin khuyến cáo có thể tăng lên do suy gan; do đó, trước khi dùng từng liều thuốc, nên đánh giá chức năng gan bằng các xét nghiệm thông thường như SGOT, SGPT, alkaline phosphatase và bilirubin (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

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

Sử dụng vaccin sống hoặc vaccin sống giảm độc lực cho các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch do các thuốc hoá trị, kể cả doxorubicin, có thể gây ra nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc dẫn đến tử vong. Nên tránh tiêm phòng bằng vaccin sống cho các bệnh nhân đang điều trị với doxorubicin. Có thể dùng vaccin bào chế từ vi sinh vật đã chết hoặc bất hoạt; tuy nhiên, đáp ứng với các vaccin có thể giảm bớt.

## THẬN TRỌNG

### Thận trọng chung

Doxorubicin không phải là thuốc kháng vi sinh vật. Doxorubicin là một chất gây nôn. Thuốc chống nôn có thể làm giảm buồn nôn và nôn; cần cân nhắc sử dụng thuốc chống nôn dự phòng trước khi dùng doxorubicin, đặc biệt khi dùng phối hợp với các chất gây nôn khác. Không nên dùng kết hợp doxorubicin với các thuốc độc cho tim khác, trừ khi chức năng tim của bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ. Bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin sau khi ngừng điều trị bằng các thuốc độc với tim khác, đặc biệt là các thuốc có thời gian bán thải dài như trastuzumab, cũng có thể tăng nguy cơ xảy ra độc tính với tim. Các bác sĩ nên tránh các phác đồ điều trị có doxorubicin cho đến 24 tuần sau khi ngừng trastuzumab nếu có thể. Nếu doxorubicin được sử dụng trước thời gian này, nên theo dõi cẩn thận chức năng tim (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

### Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân cần được thông báo về các phản ứng ngoại ý của doxorubicin, bao gồm các hội chứng dạ dày ruột (buồn nôn, nôn, tiêu chảy và viêm dạ dày) và các biến chứng giảm bạch cầu có thể xảy ra. Bệnh nhân nên xin tư vấn bác sĩ nếu bị nôn, mất nước, sốt, có dấu hiệu nhiễm trùng, hội chứng suy tim xung huyết, hoặc đau ở vết tiêm sau khi điều trị bằng doxorubicin. Nên thông báo cho bệnh nhân khả năng có thể bị rụng lông tóc. Bệnh nhân cần được khuyến cáo để khô lo lắng nếu nước tiểu có màu đỏ trong 1-2 ngày sau khi dùng doxorubicin. Bệnh nhân cũng cần biết khi điều trị bằng doxorubicin có thể có nguy cơ bị huỷ hoại cơ tim không hồi phục cũng như nguy cơ bị giảm bạch cầu do việc điều trị. Do doxorubicin có thể gây huỷ hoại nhiễm sắc thể trong tinh trùng, bệnh nhân nam trải qua điều trị bằng doxorubicin nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả. Phụ nữ được điều trị bằng doxorubicin có thể bị vô kinh không hồi phục hoặc mãn kinh sớm.

### Các xét nghiệm

Điều trị lần đầu với doxorubicin đòi hỏi phải theo dõi bệnh nhân và giám sát định kỳ các số đếm tế bào máu toàn phần, các xét nghiệm chức năng gan và phân suất tổng protein (xem CẢNH BÁO). Có thể có các bất thường xét nghiệm chức năng gan. Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, doxorubicin có thể gây « hội chứng ly giải khối u » và tăng acid uric máu ở những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh. Nên đánh giá nồng độ acid uric, kali, calci, phospho và creatinin trong máu sau lần điều trị đầu tiên. Bổ sung nước, kiểm tra nước tiểu và dự phòng bằng allopurinol để ngăn ngừa việc tăng acid uric máu có thể giảm thiểu các biến chứng tiềm tàng của hội chứng ly giải khối u.

### SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

Doxorubicin gây độc cho phôi thai khi được dùng ở phụ nữ có thai. Doxorubicin gây quái thai và gây độc cho phôi thai khi dùng liều 0,8mg/kg/ngày (khoảng 1/13 liều khuyến cáo cho người dựa trên diện tích da) khi dùng trong giai đoạn tạo cơ quan ở chuột cống. Tính gây độc cho phôi thai và gây quái thai cũng được phát hiện khi sử dụng trong các giai đoạn điều trị cách quãng. Dễ bị ảnh hưởng nhất là giai đoạn mang thai từ 6-9 ngày với liều 1,25 mg/kg/ngày và liều cao hơn. Đặc điểm dị tật bao gồm thực quản và ruột hẹp, rò khí thực quản, thiếu sản tiết niệu bàng quang và dị thường tim mạch. Doxorubicin gây độc cho phôi thai (tăng tỷ lệ tử vong trong bào thai) và gây sảy thai ở thỏ khi dùng trong giai đoạn tạo cơ quan với liều 0,4mg/kg/ngày (khoảng 1/14 liều khuyến cáo cho người dựa trên diện tích da).



Không có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng ở phụ nữ có thai. Nếu phải dùng doxorubicin trong thời gian mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong giai đoạn điều trị, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy hiểm tiềm ẩn cho thai nhi. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần được tư vấn để tránh mang thai.

#### **SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ**

Doxorubicin và chất chuyển hoá chính của nó – doxorubicinol – được phát hiện trong sữa của ít nhất một bệnh nhân đang cho con bú (xem phần Dược lý, Dược động học). Do nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng do doxorubicin ở trẻ bú mẹ, người mẹ cần được khuyến khích ngừng cho bú khi đang điều trị bằng doxorubicin.

#### **SỬ DỤNG TRONG NHI KHOA**

Bệnh nhi là đối tượng có nguy cơ cao độc tính trên tim thường xảy ra chậm. Theo dõi đánh giá định kỳ tim được khuyến cáo để theo dõi các độc tính thường xảy ra chậm trên tim này (xem Cảnh báo và Thận trọng). Doxorubicin, một thành phần của các phác đồ hóa trị liệu tăng cường dùng cho bệnh nhân nhi, có thể góp phần làm ảnh hưởng đến sự tăng trưởng trước tuổi dậy thì. Nó cũng có thể làm suy tuyến sinh dục, thường là tạm thời. Bệnh nhi được điều trị với doxorubicin hoặc các chất ức chế topoisomerase II có nguy cơ phát triển bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp và các khối ung thư khác. Bệnh nhân trẻ em dùng đồng thời doxorubicin và actinomycin-D có biểu hiện cấp tính viêm phổi “nhắc lại” tại các thời điểm khác nhau sau khi xạ trị khu trú.

#### **SỬ DỤNG TRONG LÃO KHOA**

Khoảng 4600 bệnh nhân trên 65 tuổi là đối tượng báo cáo của các kinh nghiệm lâm sàng sử dụng doxorubicin cho các chỉ định khác nhau. Không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn và hiệu quả được quan sát thấy giữa các bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân ít tuổi hơn, nhưng không loại trừ độ mất cảm của một số cá nhân lớn tuổi. Quyết định sử dụng doxorubicin trong điều trị cho các bệnh nhân lớn tuổi nên dựa trên việc xem xét tình trạng sức khoẻ tổng thể, bệnh tật kèm theo và tuổi của bệnh nhân.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Doxorubicin được chuyển hóa ở gan. Thay đổi chức năng gan do các phương pháp điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hoá doxorubicin, dược động học, hiệu quả điều trị, và/hoặc độc tính. Độc tính liên quan với doxorubicin, đặc biệt là các tác dụng trên ức chế tổng huyết học và tiêu hóa, có thể tăng lên khi doxorubicin được sử dụng kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác.

*Paclitaxel:* Đã có một số báo cáo trong y văn mô tả độc tính đối với tim gia tăng khi doxorubicin được dùng đồng thời với paclitaxel. Hai nghiên cứu được công bố đã báo cáo rằng sử dụng paclitaxel truyền trong 24 giờ sau đó dùng tiếp doxorubicin trong 48 giờ dẫn đến giảm đáng kể độ thanh thải doxorubicin kèm theo giảm bạch cầu trung tính nhiều hơn và các đợt viêm miệng nhiều hơn so với việc sử dụng thuốc theo trình tự ngược lại.

*Progesteron:* Trong một nghiên cứu được công bố, progesteron được tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân có khối u ác tính tiến triển (ECOG PS <2) ở liều cao (lên đến 10 g trong 24 giờ) đồng thời với một liều doxorubicin cố định (60 mg/m<sup>2</sup>) bằng cách tiêm một lượng lớn. Đã quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu do tăng cường doxorubicin gây ra.

*Verapamil:* Một nghiên cứu về những ảnh hưởng của verapamil đến độc tính cấp của doxorubicin ở chuột cho thấy nồng độ đỉnh ban đầu của doxorubicin ở tim ở mức cao hơn đáng kể và sự thoái hóa nghiêm trọng trong mô tim, dẫn đến thời gian sống ngắn đi.

*Cyclosporin:* Việc dùng bổ sung cyclosporin với doxorubicin có thể dẫn đến tăng AUC cho cả doxorubicin và doxorubicinol, có thể do độ thanh thải của thuốc gốc bị giảm đi và giảm chuyển hóa doxorubicinol. Các báo cáo y văn khuyến nghị rằng bổ sung cyclosporin làm độc tính huyết học của doxorubicin nghiêm trọng hơn và kéo dài hơn so với khi dùng doxorubicin đơn trị. Hôn mê và/hoặc co giật cũng đã được mô tả.

*Dexrazoxan:* Trong một nghiên cứu lâm sàng với phụ nữ bị ung thư vú di căn, sử dụng đồng thời thuốc bảo vệ tim, dexrazoxan, điều trị khởi đầu với phác đồ gồm fluorouracil, doxorubicin, và cyclophosphamid (FAC), tỷ lệ đáp ứng của khối u thấp hơn. Việc bắt đầu sử dụng dexrazoxan muộn hơn (sau khi tiêm truyền một liều tích lũy doxorubicin là 300 mg/m<sup>2</sup> – có trong thành phần của FAC) không liên quan đến việc giảm tác dụng của hóa trị liệu. Dexrazoxan chỉ được chỉ định để sử dụng ở phụ nữ bị ung thư vú di căn, những người đã dùng một liều doxorubicin tích lũy 300 mg/m<sup>2</sup> và đang tiếp tục điều trị doxorubicin.

*Cytarabin:* Viêm đại tràng hoại tử biểu hiện bằng bệnh viêm ruột tịt (viêm manh tràng), phân có máu và nhiễm trùng nghiêm trọng gây tử vong được báo cáo khi sử dụng kết hợp doxorubicin truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 3 ngày và cytarabin truyền liên tục hàng ngày trong 7 ngày hoặc lâu hơn.

*Sorafenib:* Trong các nghiên cứu lâm sàng, cả 2 trường hợp - tăng (21% và 47%) và không thay đổi về giá trị AUC của doxorubicin được quan sát thấy khi điều trị đồng thời với sorafenib 400 mg hai lần mỗi ngày. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này là không rõ.

*Cyclophosphamid:* Việc bổ sung cyclophosphamid vào phác đồ điều trị bằng doxorubicin không ảnh hưởng đến nồng độ doxorubicin trong cơ thể, nhưng có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ doxorubicinol, một chất chuyển hóa. Doxorubicinol chỉ có 5% hoạt tính độc tế bào của doxorubicin. Điều trị cyclophosphamid đồng thời với doxorubicin đã được báo cáo làm trầm trọng thêm viêm bàng quang xuất huyết do cyclophosphamid gây ra. Bệnh bạch cầu dòng tuỷ cấp tính đã được báo cáo như một bệnh ác tính thứ phát sau khi điều trị bằng doxorubicin và cyclophosphamid.

*Báo cáo trong y văn cũng đã mô tả các tương tác thuốc sau đây:* Phenobarbital làm tăng thải trừ doxorubicin; nồng độ phenytoin có thể bị giảm do doxorubicin; streptozocin có thể ức chế sự chuyển hóa ở gan của doxorubicin; saquinavir kết hợp với cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid làm tăng độc tính niêm mạc ở những bệnh nhân lymphoma không kèm Hodgkin có liên quan tới HIV; và sử dụng vắc xin sống cho bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, bao gồm những bệnh nhân đã qua hóa trị liệu với thuốc có gây độc tế bào có thể gặp nguy hại (xem Cảnh báo và Thận trọng).

### **ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY**

Khuyến cáo bệnh nhân sử dụng doxorubicin không lái xe và vận hành máy vì thường xảy ra hiện tượng buồn nôn và nôn mửa.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Các độc tính liên quan đến liều dùng chủ yếu là suy tuỷ và độc tính trên tim. Các phản ứng không mong muốn khác được báo cáo như sau:



- **Độc tính trên tim:** xem Cảnh báo và Thận trọng.
- **Da:** Rụng tóc toàn bộ có thể hồi phục gặp ở phần lớn trường hợp. Tăng sắc tố gốc móng và tăng nếp nhăn da, chủ yếu ở trẻ em, và ly móng (onycholysis) đã được báo cáo. Lập lại các biểu hiện khi điều trị tia xạ khi dùng doxorubicin. Nổi ban, ngứa hoặc nhạy cảm với ánh sáng có thể xảy ra.
- **Hệ tiêu hóa:** Buồn nôn và nôn cấp tính thường xuất hiện và có thể nặng. Có thể làm giảm nhẹ bằng liệu pháp chống nôn. Có thể thấy viêm niêm mạc (viêm miệng và viêm thực quản) 5-10 ngày sau khi dùng thuốc và đa số các bệnh nhân hết triệu chứng này trong vòng 5-10 ngày. Tác động có thể trầm trọng dẫn đến loét và thành ổ loét điềm cho nhiễm trùng nặng. Phác đồ dùng doxorubicin trong ba ngày liên tiếp gây tăng tỉ lệ mắc và mức độ trầm trọng viêm niêm mạc. Loét và hoại tử đại tràng, đặc biệt là manh tràng, có thể xảy ra dẫn đến chảy máu hoặc nhiễm trùng nghiêm trọng, có thể gây tử vong. Phản ứng này đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu không lympho cấp tính, được điều trị doxorubicin kết hợp với cytarabin trong một liệu trình 3 ngày. Chán ăn, đau bụng, mất nước, tiêu chảy và tăng sắc tố niêm mạc miệng cũng thỉnh thoảng được báo cáo.
- **Huyết học:** xem Cảnh báo và Thận trọng.
- **Phản ứng quá mẫn:** Đôi khi có báo cáo về sốt, rét run và mề đay. Cũng có thể có phản ứng phản vệ. Một trường hợp có phản ứng chéo với lincomycin đã được ghi nhận.
- **Thần kinh:** Nhiễm độc thần kinh ngoại vi dưới dạng rối loạn khu trú cảm giác và/hoặc vận động đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin tiêm truyền động mạch, chủ yếu là kết hợp với cisplatin. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh có xảy ra co giật và hôn mê ở loài gặm nhấm và chó được điều trị với doxorubicin tiêm truyền động mạch cảnh. Co giật và hôn mê đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin kết hợp với cisplatin hoặc vincristin.
- **Mắt:** Viêm kết mạc, viêm giác mạc và chảy nước mắt xảy ra nhưng hiếm.
- **Các tác dụng không mong muốn khác:** Khó chịu, suy nhược đã được báo cáo.

**Các phản ứng không mong muốn ở bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn sớm điều trị hỗ trợ bằng phác đồ có doxorubicin:**

Các dữ liệu an toàn được thu thập từ khoảng 2300 phụ nữ trong một thử nghiệm mở ngẫu nhiên (NSABP B-15) đánh giá việc sử dụng của AC so với CMF trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm liên quan đến các hạch bạch huyết ở nách. Trong các phân tích an toàn, các dữ liệu theo dõi từ tất cả các bệnh nhân điều trị AC được tập hợp (N = 1492 bệnh nhân) và so sánh với các dữ liệu từ các bệnh nhân điều trị CMF thông thường (ví dụ, uống cyclophosphamid, N = 739 bệnh nhân). Các tác dụng không mong muốn có liên quan nhất trong nghiên cứu này được cung cấp trong bảng dưới đây.

**Các tác dụng không mong muốn ở các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm có liên quan đến các hạch bạch huyết ở nách**

	AC*	CMF truyền thống
	N= 1492	N=739
<b>Quá trình điều trị</b>		

	AC*	CMF truyền thống
	N= 1492	N=739
Số chu trình điều trị trung bình	3,8	5,5
Tổng số chu trình	5676	4078
<b>Phản ứng có hại, % bệnh nhân</b>		
<i>Giảm bạch cầu</i>		
Mức 3 (1.000-1.999/mm <sup>3</sup> )	3,9	9,4
Mức 4 (< 1000/mm <sup>3</sup> )	0,3	0,3
<i>Giảm tiểu cầu</i>		
Mức 3 (25.000 – 49.000/mm <sup>3</sup> )	0	0,3
Mức 4 (<25.000 /mm <sup>3</sup> )	0,1	0
<i>Choáng, nhiễm trùng huyết</i>	1,5	0,9
<i>Nhiễm trùng toàn thân</i>	2,4	1,2
<i>Buồn nôn và nôn</i>		
Chỉ buồn nôn	15,5	42,8
Nôn ≤ 12 giờ	34,4	25,2
Nôn > 12 giờ	36,8	12,0
Nôn không ngừng	4,7	1,6
<i>Rụng tóc</i>	92,4	71,4
Một phần	22,9	56,3
Toàn bộ	69,5	15,1
<i>Giảm cân</i>		
5-10%	6,2	5,7
> 10%	2,4	2,8
<i>Tăng cân</i>		
5-10%	10,6	27,9
> 10%	3,8	14,3
<i>Chức năng tim</i>		
Không có triệu chứng	0,2	0,1
Thoáng qua	0,1	0
Có triệu chứng	0,1	0
<i>Tử vong liên quan đến điều trị</i>	0	0

\* Bao gồm các dữ liệu tổng hợp từ các bệnh nhân chỉ điều trị bằng AC trong 4 chu kỳ, hoặc được điều trị bằng AC trong 4 chu kỳ và sau đó là 3 chu kỳ với CMF.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn liên quan đến việc dùng thuốc**

### QUÁ LIỀU

Quá liều Adrim cấp làm tăng các hiệu ứng độc của viêm niêm mạc, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Điều trị quá liều cấp bao gồm điều trị bệnh nhân bị ức chế tùy nặng với việc nhập viện, dùng kháng sinh, truyền tiểu cầu và bạch cầu hạt và điều trị triệu chứng viêm niêm mạc. Sử dụng yếu tố tăng trưởng hemopoietic (G-CSF, GM-CSF) có thể được xem xét. Tích lũy liều lượng với doxorubicin làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim và suy tim sung huyết. Điều trị bao gồm kiểm soát suy tim sung huyết bằng các chế phẩm digitalis, thuốc lợi tiểu, và các thuốc giảm hậu gánh chẳng hạn như các chất ức chế ACE.

### XỬ LÝ VÀ HUỖ BỎ

Cần xem xét để đưa ra quy trình xử lý và huỷ bỏ thích hợp các loại thuốc chống ung thư. Một số hướng dẫn về quy trình này đã được công bố. Hiện chưa thống nhất tất cả các thủ tục đề nghị



trong các hướng dẫn này là cần thiết hoặc phù hợp. Tuy nhiên, do tính chất độc hại của dược chất này, các khuyến nghị dưới đây được đưa ra để đảm bảo an toàn:

- \* Nhân viên cần được huấn luyện tốt để có kỹ thuật pha thuốc và xử lý.
- \* Phụ nữ có thai nên tránh làm việc với thuốc này.
- \* Nhân viên xử lý doxorubicin nên mặc quần áo bảo hộ: kính, áo choàng và găng tay và khẩu trang.
- \* Quy định khu vực riêng để pha thuốc (tốt nhất là dưới một hệ thống hút khí). Bề mặt nơi làm việc cần được bảo vệ bằng giấy thấm hút lót nhựa dùng một lần.
- \* Tất cả vật dụng được sử dụng để pha thuốc, sử dụng, hoặc làm sạch, bao gồm cả găng tay, nên được đặt trong túi đựng chất thải có nguy cơ cao để thiêu đốt ở nhiệt độ cao.
- \* Thuốc bị tràn hoặc rò rỉ cần được xử lý bằng dung dịch sodium hypochlorit loãng (1% clo), tốt nhất là bằng cách ngâm, sau đó xả nước.
- \* Tất cả vật liệu làm sạch cần được xử lý như nêu trên.
- \* Trong trường hợp thuốc tiếp xúc với da, rửa sạch các vùng bị ảnh hưởng với xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tuy nhiên, không sử dụng bàn chải để chà xát tránh mài mòn da.
- \* Trong trường hợp tiếp xúc với mắt, lật mí mắt và rửa mắt bị ảnh hưởng với nhiều nước trong ít nhất 15 phút. Sau đó đi khám bác sĩ.
- \* Luôn luôn rửa tay sau khi tháo găng tay.

Người chăm sóc bệnh nhân nhi đang điều trị bằng doxorubicin cần được tư vấn để có biện pháp phòng ngừa (như đeo găng tay cao su) để tránh tiếp xúc với nước tiểu và các dịch cơ thể của bệnh nhân trong vòng ít nhất 5 ngày sau mỗi lần điều trị.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản lạnh ở nhiệt độ 2-8°C. Tránh ánh sáng.

### **HẠN SỬ DỤNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Adrim 10 mg/5 ml : Hộp 1 lọ 5 ml.

Adrim 50 mg/25 ml: Hộp 1 lọ 25 ml.

### **LƯU Ý**

- Dùng thuốc theo chỉ định của Bác sĩ. Không dùng quá liều chỉ định.
- Giữ thuốc ngoài tầm với của trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý Kiến Bác sĩ.

**Sản xuất bởi: FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD.**

19 HPSIDC, Industrial Area Baddi, Distt. Solan (H.P.) 173 205, India (Ấn Độ)



**PHÓ CỤC TRƯỞNG**  
*Nguyễn Văn Thanh*