

NSX (M-F)
HD (EXP)
S6WSX (LOT)

concentrate and solvent for infusion /
dung dịch đậm đặc và dung môi dùng cho dung dịch truyền
doxetaxel 40mg/ml

2
08

TADOCCEL 80 mg/2 ml

80 mg
2 ml

Rx Thuốc bán theo đơn

TADOCEL 80mg/2ml

**dung dịch đậm đặc và dung môi
dùng cho dung dịch truyền**

Docetaxel 40mg/ml

Tiêu chuẩn: NSX

Truyền tĩnh mạch

Visa no- SDK:

1 lọ TADOCEL 80mg/2ml dung dịch đậm đặc để pha
thành dung dịch để truyền
Docetaxel 80 mg/2 ml (40 mg/ml)

1 lọ dung môi hòa tan cho Tadocel
9,53% (w/w) ethanol tuyệt đối trong nước để pha tiêm.

Thuốc gây độc tế bào

Cytotoxic /
Thuốc gây độc tế bào

2
08

- **THÂN TRỌNG:** Việc pha loãng được yêu cầu với toàn bộ dung môi trong lọ đựng dung môi. Hỗn hợp dung dịch có được cần pha loãng thêm trước khi sử dụng. Xem hướng dẫn chuẩn bị đính kèm.
 - Phải được quản lý dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân gây độc tế bào.
 - Pha loãng trước khi sử dụng.
 - Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C.
 - Bảo quản trong bao bì gốc tránh ánh sáng.
 - Điều kiện bảo quản cho sản phẩm đã pha loãng, xem tờ hướng dẫn bên trong hộp.
 - Lọ dung môi chứa Etanol tuyệt đối, nước pha tiêm.
 - Mỗi vi Tadocei 80mg/2ml dung dịch đậm đặc và dung môi pha thành dịch truyền chứa
 - 1 lọ chứa dung dịch đậm đặc
 - 1 lọ chứa dung môi hòa tan
 - Chỉ định - Liều lượng - Cách dùng - Chống chỉ định - Tác dụng phụ và Thông tin khác: Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
 - Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
 - GIỮ THUỐC XA TẮM TAY TRẺ EM
- DNNK:

DNNK:

Thuốc gây độc tế bào

AAAR2467

100 x 100 x 45

TADOCEL 80 mg/2 ml

**concentrate and solvent for solution
for infusion**

Docetaxel 40mg/ml

Specification: In house



Intravenous use

**1 vial of TADOCEL 80 mg/2 ml concentrate
for solution for infusion
Docetaxel 80 mg/2 ml (40 mg/ml)
1 vial of solvent for TADOCEL
9.53% (w/w) ethanol absolute in water for injections.**

Cytotoxic

Cytotoxic

Sản xuất tại Rumania bởi:

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.
11th Ion Mihalache blvd, sector 1,
Zip code 011171, Bucharest - (Rumania)

Đăng ký bởi:

Actavis International Ltd. (Malta)



78

Dilute before use:
95.5% (w/w) ethanol absolute in water
for injections

Pha loãng trước khi sử dụng:
95,5% (w/w) ethanol tuyệt đối trong
nước để pha tiêm.

Sản xuất bởi:
S.C. SINDAN-PHARM S.R.L.

Pharmen

 **Acta**
AAAB

Dung môi pha
TADOCEL
80 mg/2 ml



Doxetaxel 80mg/2ml (40mg/ml) Solvent Label - Vietnam



actavis

creating value in pharmaceuticals

0044 1271 311400

0044 1271 311449

@artworkstudio@actavis.co.uk

approved for print/date

item no: AAAAB2469

dimensions: 65x24

print proof no: 2

pharmacode:

origination date: 19-10-10

min pt size:

originated by: BW

revision date: 22-10-10

Technical Approval

revised by: BW

date sent: 20-10-10

supplier: Sindan

technically app. date: 20-10-10

colours/plates

1. black

2. PMS 485

بِ

4.

5.

6.

Non Printing Colours

1. Profile

2.

3.



Doxcetaxel 80mg/2ml (40mg/ml) concentrate Label - Vietnam				colours/plates	
 <i>creating value in pharmaceuticals</i> t 0044 1271 311400 f 0044 1271 311449 @ artworkstudio@actavis.co.uk approved for print/date	item no:	AAAB2468	dimensions:	65x22	1. black
	print proof no:	3	pharmacode:		2. PMS 485 
	origination date:	19-10-10	min pt size:		3.
	originated by:	BW			4.
	revision date:	09-11-10			5.
	revised by:	BW	Technical Approval date sent: 20-10-10 technically app. date: 20-10-10		6.
	supplier:	Sindan			Non Printing Colours
					1. Profile 
					2.
					3.

1. 12/10/2010

Độc 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.



THÔNG TIN KÊ TOA

TADOCEL 80mg/2ml

Dung dịch cô đặc và dung môi dùng cho dung dịch truyền

1. TÊN THUỐC

TADOCEL 80 mg /2 ml dung dịch cô đặc và dung môi dùng cho dung dịch truyền

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi lọ liều đơn chứa docetaxel 80 mg/2 ml.

Mỗi lọ liều đơn chứa 10mg/ml docetaxel sau khi hoàn nguyên với dung môi đi kèm.

Tà được:

Mỗi lọ liều đơn 80 mg/2 ml dung dịch cô đặc chứa 200 mg ethanol tuyệt đối.

Mỗi lọ liều đơn dung môi chứa 9.53% (w/w) ethanol tuyệt đối.

3. DẠNG THUỐC

Dung dịch cô đặc và dung môi dùng cho dung dịch truyền.

Dung dịch cô đặc là dung dịch màu vàng sáng, dạng dầu.

Dung môi là dịch trong, không màu

4. THÔNG TIN LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị:

- Ung thư vú
- Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ
- Ung thư tiền liệt tuyến
- Ung thư tuyến dạ dày
- Ung thư đầu và cổ

4.2 Liều lượng và cách dùng:

Việc sử dụng docetaxel nên được giới hạn ở các đơn vị chuyên khoa về hóa trị liệu gây độc tế bào và chỉ nên được sử dụng dưới sự giám sát của một bác sĩ có chuyên môn trong việc sử dụng hóa trị liệu chống ung thư. Sau khi hoàn nguyên lọ dung dịch cô đặc bằng dung môi thích hợp, dung dịch trộn sẵn cần phải đồng nhất và trong (sủi bọt là hiện tượng bình thường ngay cả sau thời gian 3 phút do có sự hiện diện của polysorbate 80 trong chế phẩm). (Xem phần 6.6 về hướng dẫn cách pha sản phẩm trước khi sử dụng).

Liều khuyến cáo:

Đối với ung thư vú, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, có thể sử dụng thuốc dẫn gồm corticosteroid uống như dexamethasone 16 mg/ngày (ví dụ: 8 mg x 2 lần/ngày) trong 3 ngày, khởi đầu 1 ngày trước khi sử dụng docetaxel, trừ khi có chống chỉ định (xem phần 4.4). G-CSF dự phòng có thể được sử dụng để giảm thiểu các nguy cơ độc tính về huyết học.

Đối với ung thư tiền liệt tuyến, phác đồ khuyến cáo sử dụng đồng thời thuốc dẫn prednisone hoặc prednisolone là uống dexamethasone 8 mg, 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền docetaxel (xem phần 4.4).

Docetaxel được truyền trong thời gian một giờ cứ mỗi ba tuần.

Ung thư vú

Trong điều trị hỗ trợ ung thư vú có hạch và có thể phẫu thuật được, liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m² được sử dụng 1 giờ sau doxorubicin 50 mg/m² và cyclophosphamide 500 mg/m² cứ mỗi 3 tuần trong 6 chu kỳ (xem thêm phần hiệu chỉnh liều trong quá trình điều trị).

Đối với việc điều trị cho các bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn, liều docetaxel khuyến cáo là 100 mg/m² trong phác đồ đơn trị liệu. Trong điều trị đầu tay, docetaxel 75 mg/m² được dùng trong liệu pháp kết hợp với doxorubicin (50 mg/m²).

Trong liệu pháp kết hợp với trastuzumab, liều docetaxel khuyến cáo là 100 mg/m² cứ mỗi ba tuần, với trastuzumab được sử dụng hàng tuần. Trong thử nghiệm chủ chốt, truyền docetaxel khởi đầu được bắt đầu vào ngày hôm sau liều trastuzumab đầu tiên. Các liều docetaxel tiếp theo được sử dụng ngay sau khi hoàn thành việc truyền trastuzumab, nếu liều trastuzumab trước đó được dung nạp tốt.

Khi sử dụng kết hợp với capecitabine, liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m² cứ mỗi ba tuần, kết hợp với capecitabine 1.250 mg/m² hai lần mỗi ngày (trong vòng 30 phút sau bữa ăn) trong thời gian 2 tuần, sau đó nghỉ 1 tuần.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Ở bệnh nhân hóa trị liệu điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, phác đồ khuyến cáo là 75 mg/m² docetaxel, ngay sau đó là cisplatin 75 mg/m² trong thời gian 30-60 phút. Đối với trị liệu sau khi thất bại hóa trị liệu trước đó bằng platinum, liều khuyến cáo là 75 mg/m² đơn trị liệu.

Ung thư tiền liệt tuyến

Liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m². Prednisone hoặc prednisolone 5 mg uống mỗi ngày hai lần được sử dụng liên tục (xem phần 5.1).

Ung thư tuyến da đen

Liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m² truyền trong thời gian 1 giờ, tiếp theo là cisplatin 75 mg/m² truyền trong thời gian từ 1 đến 3 giờ (cả hai chỉ trong ngày thứ 1), tiếp theo bằng 5-fluorouracil 750 mg/m² truyền liên tục 24 giờ mỗi ngày trong thời gian 5 ngày, bắt đầu khi kết thúc truyền cisplatin.

Việc điều trị được lặp lại cứ mỗi ba tuần. Bệnh nhân phải sử dụng thuốc dẫn bằng các thuốc chống nôn và hydrat hóa thích hợp đối với việc sử dụng cisplatin. Nên sử dụng G-CSF dự phòng để giảm thiểu nguy cơ độc tính huyết học (Xem thêm phần hiệu chỉnh liều trong quá trình điều trị).

Ung thư đầu và cổ

Bệnh nhân phải sử dụng thuốc dẫn bằng các thuốc chống nôn và hydrat hóa thích hợp (trước và sau khi dùng cisplatin). Có thể sử dụng G-CSF dự phòng để giảm thiểu nguy cơ độc tính huyết học. Tất cả các bệnh nhân sử dụng docetaxel trong các nghiên cứu TAX 323 và TAX 324 đều được sử dụng kháng sinh dự phòng.

- Xạ trị sau hóa trị liệu dẫn đầu (TAX 323)

Đối với việc điều trị dẫn đầu ung thư biểu mô tế bào gai tiến triển tại chỗ và không thể mô được tại vùng đầu và cổ (SCCHN), liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m² truyền trong thời gian 1 giờ, tiếp theo bằng cisplatin 75 mg/m² trong thời gian 1 giờ, ở ngày thứ nhất, tiếp theo là 5-fluorouracil truyền liên tục 750 mg/m² mỗi ngày trong thời gian năm ngày. Phác đồ này được sử dụng cứ mỗi 3 tuần trong 4 chu kỳ. Sau hóa trị, bệnh nhân cần được xạ trị.

- Hóa xạ trị sau hóa trị liệu dẫn đầu (TAX 324)

Đối với việc điều trị dẫn đầu ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai tiến triển tại chỗ (không thể cắt bỏ được, khả năng điều trị bằng ngoại khoa thấp, và nhằm mục đích bảo tồn cơ quan) ở vùng đầu và cổ (SCCHN), liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong thời gian 1 giờ vào ngày thứ nhất, tiếp theo bằng cisplatin 100 mg/m² truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 30 phút đến 3 giờ, tiếp theo bằng 5-fluorouracil 1.000 mg/m²/ngày, truyền liên tục từ ngày thứ nhất đến ngày 4. Phác đồ này được sử dụng cứ mỗi 3 tuần trong 3 chu kỳ. Sau hóa trị liệu, bệnh nhân cần được hoá xạ trị.

Điều chỉnh liều trong khi điều trị

Khái quát chung

Docetaxel nên được sử dụng khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1.500 tế bào/mm³. Những bệnh nhân có tiền sử sốt do giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm³ trong thời gian trên một tuần, các phản ứng da trầm trọng hoặc tích lũy hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên trầm trọng trong quá trình điều trị bằng docetaxel, nên giảm liều docetaxel từ 100 mg/m² xuống 75 mg/m² và/hoặc từ 75 mg/m² xuống 60 mg/m². Nếu bệnh nhân vẫn tiếp tục có các phản ứng như vậy ở mức liều lượng 60 mg/m², tốt hơn là ngừng điều trị.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú

Trong thử nghiệm chủ chốt ở những bệnh nhân được điều trị hỗ trợ ung thư vú và những người có tiền sử giảm bạch cầu trung tính gây biến chứng (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kéo dài, giảm bạch cầu có sốt, hoặc nhiễm trùng), người ta khuyến cáo sử dụng G-CSF dự phòng (ví dụ, từ ngày thứ 4 đến ngày 11) trong tất cả các chu trình tiếp theo. Những bệnh nhân tiếp tục có các phản ứng này nên được duy trì bằng G-CSF và giảm liều lượng docetaxel xuống còn 60 mg/m².

Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, giảm bạch cầu trung tính có thể xảy ra sớm hơn. Vì vậy, việc sử dụng G-CSF cần được xem xét chức năng của nguy cơ giảm bạch cầu ở bệnh nhân và các khuyến cáo hiện hành. Những bệnh nhân có tiền sử viêm miệng độ 3 hoặc 4 nên giảm liều xuống 60 mg/m².

Kết hợp với cisplatin

Đối với bệnh nhân dùng docetaxel liều khởi đầu 75 mg/m² kết hợp với cisplatin và có điểm thấp nhất về số lượng tiểu cầu trong quá trình trị liệu trước đó là < 25.000 tế bào/mm³, hoặc ở những bệnh nhân có tiền sử sốt do giảm bạch cầu trung tính, hoặc ở bệnh nhân có độc tính không thuộc huyết học nghiêm trọng, liều lượng docetaxel trong các chu trình tiếp theo nên được giảm xuống còn 65 mg/m².

Kết hợp với capecitabine

- Đối với các bệnh nhân lần đầu xuất hiện độc tính độ 2, độc tính này kéo dài tại thời điểm trị liệu docetaxel/capecitabine kế tiếp, cần phải trì hoãn điều trị cho đến khi độc tính được xử lý còn ở mức 0-1, và tiếp tục ở mức 100% liều ban đầu.
- Đối với bệnh nhân xuất hiện độc tính độ 2 lần thứ 2, hoặc xuất hiện lần đầu độc tính độ 3, tại bất kỳ thời gian nào trong chu trình điều trị, cần phải trì hoãn điều trị cho đến khi độc tính được xử lý còn ở mức 0-1, sau đó lại tiếp tục điều trị bằng docetaxel 55 mg/m².
- Đối với bất kỳ lần xuất hiện độc tính nào tiếp theo, hoặc bất kỳ độc tính độ 4, thì cần phải ngừng điều trị bằng docetaxel.

Kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil:

Nếu như xuất hiện một đợt sốt giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu hạt kéo dài hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu hạt mặc dù đã sử dụng G-CSF, liều lượng docetaxel nên được giảm từ 75 mg/m² xuống 60 mg/m². Nếu như xuất hiện các đợt giảm bạch cầu gây biến chứng, liều docetaxel nên được giảm từ 60 mg/m² xuống 45 mg/m². Trong trường hợp giảm tiểu cầu độ 4, liều docetaxel nên được giảm từ 75 mg/m² xuống 60 mg/m². Bệnh nhân không nên được tái điều trị bằng docetaxel ở những chu trình tiếp theo cho đến khi bạch cầu trung tính phục hồi ở mức > 1.500 tế bào/mm³ và tiểu cầu phục hồi ở mức > 100.000 tế bào/mm³. Ngưng điều trị nếu những độc tính này vẫn tồn tại (Xem mục 4.4).

Các thay đổi liều lượng khuyến cáo do độc tính đối với dạ dày ruột ở những bệnh nhân điều trị bằng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (5-FU):

Độc tính	Điều chỉnh liều
Tiêu chảy độ 3	Đợt đầu: Giảm 20% liều 5-FU Đợt 2 : Giảm 20% liều Docetaxel
Tiêu chảy độ 4	Đợt đầu: Giảm 20% liều 5-FU và Docetaxel Đợt 2 : Ngưng điều trị
Viêm miệng/Viêm niêm mạc độ 3	Đợt đầu: Giảm 20% liều 5-FU Đợt 2 : Chỉ ngưng 5-FU ở tất cả các chu trình tiếp theo Đợt 3 : Giảm 20% liều Docetaxel
Viêm miệng/Viêm niêm mạc độ 4	Đợt đầu : Chỉ ngưng 5-FU ở tất cả các chu trình tiếp theo Đợt 2: Giảm 20% liều Docetaxel

Trong các thử nghiệm chủ chốt SCCHN, những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính gây biến chứng (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kéo dài, sốt giảm bạch cầu trung tính, hoặc nhiễm trùng), người ta khuyến cáo sử dụng G-CSF để dự phòng (ví dụ, từ ngày thứ 6 đến ngày 15) trong tất cả các chu trình tiếp theo.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dựa trên dữ liệu dược động học đối với docetaxel đơn trị liệu 100 mg/m², những bệnh nhân tăng transaminaza (ALT và/hoặc AST) lớn hơn 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và phosphataza kiềm cao hơn 2,5 lần ULN, liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m² (xem phần 4.4 và 5.2). Đối với những bệnh nhân có bilirubin huyết thanh > ULN và /hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN kết hợp với phosphataza kiềm > 6 lần ULN, không có khuyến cáo giảm liều nào được đưa ra và docetaxel không được sử dụng trừ khi được chỉ định chính xác.

Kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong điều trị ung thư tuyến dạ dày, các thử nghiệm lâm sàng chủ chốt loại trừ bệnh nhân có ALT và /hoặc AST > 1,5 ULN kết hợp với phosphataza kiềm > 2,5 ULN, và bilirubin > 1 ULN; Đối với những bệnh nhân này, không có khuyến cáo giảm liều nào được đưa ra và docetaxel không được sử dụng trừ khi được chỉ định chính xác. Không có số liệu nào về bệnh nhân suy gan được điều trị bằng docetaxel kết hợp trong các chỉ định khác.

Trẻ em và vị thành niên

Kinh nghiệm ở trẻ em và vị thành niên còn hạn chế.

Người cao tuổi

Dựa trên phân tích dược động học dân số, không có những chỉ dẫn đặc biệt nào về sử dụng ở người cao tuổi.

Kết hợp với capecitabine cho bệnh nhân 60 tuổi hoặc lớn hơn, khuyến cáo giảm liều khởi đầu của capecitabine xuống còn 75%.

4.3 Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với tá dược bất kỳ.

Docetaxel không được sử dụng ở bệnh nhân có mức bạch cầu trung tính cơ bản < 1.500 tế bào/mm³.

Docetaxel không được sử dụng ở những bệnh nhân suy gan nặng vì chưa có dữ liệu có sẵn nào (xem phần 4.2 và 4.4).

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

4.4 Các cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Đối với ung thư vú và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, thuốc dẫn bao gồm corticosteroid uống, như dexamethasone 16 mg/ngày (ví dụ: 8 mg x 2 lần/ngày) trong 3 ngày, khởi đầu 1 ngày trước khi sử dụng docetaxel, trừ khi có chống chỉ định, có thể làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ trầm trọng của ứ dịch cũng như mức độ trầm trọng của các phản ứng quá mẫn.

Đối với ung thư tiền liệt tuyến, thuốc dẫn là dexamethasone uống 8 mg, 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền docetaxel (xem phần 4.2).

Huyết học

Giảm bạch cầu trung tính là phản ứng phụ bất lợi thường gặp nhất của docetaxel. Bạch cầu trung tính thấp nhất xảy ra trung bình 7 ngày, nhưng khoảng thời gian này có thể ngắn hơn ở những bệnh nhân được điều trị trước đó. Theo dõi số lượng tế bào máu đầy đủ nên được thực hiện thường xuyên trên tất cả các bệnh nhân điều trị bằng docetaxel. Bệnh nhân cần được tái điều trị bằng docetaxel khi bạch cầu trung tính phục hồi ở mức ≥ 1500 tế bào/mm³ (xem phần 4.2).

Trong trường hợp giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 tế bào/mm³ trong bảy ngày hoặc lâu hơn) trong quá trình điều trị bằng docetaxel, cần phải giảm liều ở các đợt điều trị tiếp theo hoặc sử dụng các giải pháp triệu chứng thích hợp (xem phần 4.2).

Đối với những bệnh nhân điều trị bằng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (TCF), sốt giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở mức thấp hơn khi bệnh nhân được sử dụng G-CSF dự phòng. Những bệnh nhân điều trị bằng TCF sẽ được dự phòng bằng G-CSF để giảm thiểu nguy cơ giảm bạch cầu gây biến chứng (sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính). Bệnh nhân điều trị bằng TCF nên được theo dõi chặt chẽ, (xem phần 4.2 và 4.8).

Phản ứng quá mẫn

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các phản ứng quá mẫn, đặc biệt là trong các lần truyền đầu tiên và lần thứ hai. Các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra trong vòng vài phút sau khi bắt đầu truyền docetaxel, do đó các phương tiện để điều trị hạ huyết áp và co thắt phế quản phải có sẵn. Nếu các phản ứng quá mẫn xảy ra, các triệu chứng đơn giản như đỏ bừng hay phản ứng da tại chỗ không cần thiết phải ngừng điều trị. Tuy nhiên, các phản ứng nghiêm trọng, như hạ huyết áp nặng, co thắt phế quản hoặc phát ban /ban đỏ lan rộng phải ngừng docetaxel ngay lập tức và điều trị thích hợp. Những bệnh nhân đã từng có phản ứng quá mẫn trầm trọng không nên tái điều trị bằng docetaxel.

Phản ứng ngoài da

Ban đỏ ngoài da tại chỗ ở các chi (lòng bàn tay và lòng bàn chân) sau đó phù và tróc vảy đã được quan sát thấy. Các triệu chứng nghiêm trọng như phát ban sau đó tróc vảy dẫn đến gián đoạn hoặc ngừng điều trị docetaxel đã được báo cáo (xem phần 4.2).

Ứ dịch

Bệnh nhân ứ dịch nghiêm trọng như tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim và cổ trướng cần được theo dõi chặt chẽ.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel 100 mg/m² đơn trị liệu có mức transaminaza huyết thanh (ALT và /hoặc AST) lớn hơn 1,5 lần ULN đồng thời mức phosphatase kiềm huyết thanh lớn hơn 2,5 lần ULN, có nguy cơ cao xuất hiện các phản ứng bất lợi nghiêm trọng như tử vong do nhiễm độc kể cả tử vong do nhiễm trùng huyết và xuất huyết tiêu hóa, sốt giảm bạch cầu trung tính, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, viêm miệng và suy nhược. Do đó, liều khuyến cáo của docetaxel ở những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan cao (LFTs) là 75 mg/m² và LFTs cần được đánh giá khi bình thường và trước mỗi chu trình (xem phần 4.2).



Đối với những bệnh nhân có bilirubin huyết thanh $> \text{ULN}$ và /hoặc ALT và AST > 3.5 lần ULN kết hợp với phosphatase kiềm > 6 lần ULN, không có khuyến cáo giảm liều nào được đưa ra và docetaxel không được sử dụng trừ khi được chỉ định chính xác.

Kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong điều trị ung thư tuyến dạ dày, các thử nghiệm lâm sàng chủ chốt loại trừ bệnh nhân có ALT và /hoặc AST > 1.5 ULN kết hợp với phosphatase kiềm > 2.5 ULN, và bilirubin > 1 ULN; Đối với những bệnh nhân này, không có khuyến cáo giảm liều nào được đưa ra và docetaxel không được sử dụng trừ khi được chỉ định chính xác. Không có số liệu về bệnh nhân suy gan được điều trị bằng docetaxel kết hợp trong các chỉ định khác.

Bệnh nhân suy thận

Chưa có sẵn dữ liệu về bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nghiêm trọng được điều trị bằng docetaxel.

Hệ thần kinh

Sự xuất hiện các độc tính đối với thần kinh ngoại vi nghiêm trọng đòi hỏi phải giảm liều (xem phần 4.2).

Độc tính đối với tim

Suy tim đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng docetaxel kết hợp với trastuzumab, đặc biệt sau hóa trị liệu có anthracycline (doxorubicin hoặc epirubicin).

Suy tim có thể ở mức độ từ trung bình đến nặng và tử vong (xem phần 4.8).

Khi điều trị bằng docetaxel kết hợp với trastuzumab, bệnh nhân cần được đánh giá cơ bản về tim. Chức năng tim cần được tiếp tục theo dõi trong quá trình điều trị (ví dụ cứ mỗi ba tháng) để giúp cho việc xác định những bệnh nhân xuất hiện rối loạn chức năng tim. Để biết thêm chi tiết, xem phần tóm tắt đặc tính sản phẩm của trastuzumab.

Các biện pháp khác

Các biện pháp ngừa thai phải được thực hiện đối với cả nam giới và nữ giới trong quá trình điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị (xem phần 4.6).

Các thân trong khác khi sử dụng điều trị hỗ trợ ung thư vú

Giảm bạch cầu trung tính gây biến chứng

Đối với bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính gây biến chứng (giảm bạch cầu trung tính kéo dài, sốt hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính), nên cân nhắc sử dụng G-CSF và giảm liều (xem phần 4.2).

Các phản ứng tiêu hóa

Các triệu chứng như đau đầu và đau bụng, sốt, tiêu chảy, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, có thể là những biểu hiện sớm của ngộ độc đường tiêu hóa nghiêm trọng và cần phải được đánh giá và điều trị kịp thời.

Suy tim xung huyết

Bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng của suy tim sung huyết trong quá trình điều trị và trong thời gian theo dõi.

Ung thư bạch cầu

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin, docetaxel và cyclophosphamide (TAC), nguy cơ loạn sản tủy muộng hoặc ung thư bạch cầu dòng tủy đòi hỏi phải theo dõi huyết học.

Những bệnh nhân có trên 4 hạch

Tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của TAC ở những bệnh nhân có hơn 4 hạch không được xác định đầy đủ ở các phân tích tạm thời (xem phần 5.1)

Người cao tuổi

Không có dữ liệu sẵn có ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng docetaxel kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamide.

Trong số 333 bệnh nhân điều trị bằng docetaxel cứ mỗi ba tuần trong một nghiên cứu về ung thư tiền liệt tuyến, 209 bệnh nhân có tuổi đời 65 tuổi hoặc cao hơn và 68 bệnh nhân trên 75 tuổi. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel cứ mỗi ba tuần, tỷ lệ xuất hiện những thay đổi liên quan đến móng $\geq 10\%$ ở những bệnh nhân có tuổi đời 65 tuổi hoặc cao hơn so với những bệnh nhân trẻ hơn. Tỷ lệ xuất hiện sốt, tiêu chảy, chán ăn, và phù ngoại vi xảy ra $\geq 10\%$ ở những bệnh nhân có tuổi đời 75 tuổi hoặc cao hơn so với những bệnh nhân dưới 65 tuổi.

Trong số 300 bệnh nhân (221 bệnh nhân trong phần nghiên cứu giai đoạn III và 79 bệnh nhân ở phần giai đoạn II) được điều trị bằng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong nghiên cứu về ung thư dạ dày, 74 bệnh nhân có tuổi đời 65 tuổi trở lên và 4 bệnh nhân có tuổi đời 75 tuổi trở lên. Tỷ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở bệnh nhân lớn tuổi cao hơn so với những bệnh nhân trẻ hơn. Tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ ngoại ý sau đây (tất cả các mức): Hôn mê, viêm miệng, nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính xuất hiện với tỷ lệ $\geq 10\%$ cao hơn ở những

bệnh nhân có tuổi đời 65 tuổi hoặc cao hơn so với những bệnh nhân trẻ hơn.
Những bệnh nhân cao tuổi được điều trị bằng TCF cần được theo dõi chặt chẽ.

Ethanol

TADOCEL chứa 100 mg ethanol tuyệt đối cho mỗi ml dung dịch cô đặc. Dung môi có chứa 9.53% (w/w) ethanol tuyệt đối. Điều này có thể gây tổn hại cho những bệnh nhân nghiện rượu.

Cần phải tính đến hàm lượng ethanol của sản phẩm thuốc này khi sử dụng cho trẻ em hoặc cho các nhóm nguy cơ cao như bệnh nhân có bệnh gan, hoặc bệnh động kinh.

4.5 Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác

Chưa có nghiên cứu lâm sàng chính thức để đánh giá sự tương tác của docetaxel với các thuốc khác.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng, sự chuyển hóa của docetaxel có thể bị thay đổi khi sử dụng đồng thời với các hợp chất gây cảm ứng, ức chế hoặc được chuyển hóa bởi cytochrome P450-3A (và do đó có thể ức chế enzyme theo kiểu cạnh tranh) như ciclosporin, terfenadine, ketoconazole, erythromycin, và troleandomycin. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bằng các thuốc này ở dạng liều pháp đồng thời vì các loại thuốc này tiềm tàng gây ra tương tác đáng kể.

Docetaxel được kết hợp mạnh với proteine (> 95%). Mặc dù khả năng tương tác *in vivo* của docetaxel với thuốc dùng đồng thời còn chưa được khảo sát chính thức, song sự tương tác *in vitro* với các thuốc liên kết chặt chẽ với proteine như erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, Sulfamethoxazol, natri valproate, salicylate không ảnh hưởng đến sự kết hợp với protein của docetaxel. Ngoài ra, dexamethasone không ảnh hưởng đến sự kết hợp với protein của docetaxel. Docetaxel không ảnh hưởng đến sự kết hợp của digitoxin.

Dược động học của docetaxel, doxorubicin, và cyclophosphamide không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời giữa các thuốc này. Dữ liệu giới hạn từ một nghiên cứu không đối chứng đã cho thấy sự tương tác giữa docetaxel và carboplatin. Khi kết hợp với docetaxel, độ thanh thải của carboplatin cao hơn khoảng 50% so với giá trị đã được báo cáo trước đây về đơn trị liệu carboplatin.

Dược động học của docetaxel với sự hiện diện của prednisone đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn. Docetaxel được chuyển hóa bởi CYP3A4 và prednisone được biết là cảm ứng CYP3A4. Không có tác động nào có ý nghĩa về thống kê của docetaxel lên dược động học của prednisone được quan sát.

Docetaxel nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ như chất ức chế proteaza như ritonavir, các thuốc kháng nấm nhóm azole như ketoconazole hoặc itraconazole). Một nghiên cứu về tương tác thuốc được tiến hành trên những bệnh nhân dùng ketoconazole và docetaxel cho thấy, độ thanh thải của docetaxel bị giảm một nửa bởi ketoconazole, có lẽ do sự chuyển hóa của docetaxel liên quan đến CYP3A4 như một lộ trình chuyển hóa chính (đơn). Giảm dung nạp docetaxel có thể xảy ra, ngay cả ở liều thấp hơn.

Hàm lượng ethanol của sản phẩm này có thể làm thay đổi tác dụng của các loại thuốc khác.

4.6 Mang thai và cho con bú

Chưa có thông tin về việc sử dụng docetaxel ở phụ nữ mang thai. Docetaxel đã được chứng minh là gây độc cho phôi và cho thai ở thỏ và chuột, và làm giảm khả năng sinh sản ở chuột. Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, docetaxel có thể gây hại cho thai khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Do đó, docetaxel không được sử dụng trong thời gian mang thai, trừ khi có chỉ định rõ ràng.

Phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ /tránh thai:

Phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ sử dụng docetaxel không nên có thai, và phải thông báo cho bác sĩ điều trị ngay lập tức khi điều này xảy ra.

Nên sử dụng một phương pháp ngừa thai hiệu quả trong quá trình điều trị. Trong các nghiên cứu không trên lâm sàng, docetaxel có ảnh hưởng lên gen di truyền và có thể làm thay đổi khả năng sinh sản ở nam giới (xem phần 5.3). Do đó, nam giới đang được điều trị bằng docetaxel không nên sinh con trong và tới 6 tháng sau điều trị và nên bao tồn tinh trùng trước khi điều trị.

Cho con bú:

Docetaxel là một chất tan trong mỡ nhưng còn chưa biết liệu nó có được bài tiết trong sữa người hay không. Do đó, vì tiềm tàng của những phản ứng bất lợi ở trẻ bú mẹ, phải ngưng cho con bú trong thời gian trị liệu bằng docetaxel.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào về các ảnh hưởng lên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc đã được thực hiện.

Hàm lượng ethanol của sản phẩm này làm thuốc có thể làm giảm khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc.

4.8 Các tác dụng ngoại ý

Các phản ứng bất lợi được coi là có thể hoặc có thể liên quan đến việc sử dụng docetaxel thu được trên:

- 1312 và 121 bệnh nhân đã sử dụng 100 mg / m² và 75 mg / m² docetaxel ở dạng đơn trị liệu riêng biệt

- 258 bệnh nhân sử dụng docetaxel kết hợp với doxorubicin
- 406 bệnh nhân sử dụng docetaxel kết hợp với cisplatin
- 92 bệnh nhân điều trị docetaxel kết hợp với trastuzumab.
- 255 bệnh nhân sử dụng docetaxel kết hợp với capecitabine.
- 332 bệnh nhân sử dụng docetaxel kết hợp với prednisone hoặc prednisolone (những biến cố bất lợi liên quan đến điều trị chính trên lâm sàng được trình bày).
- 744 bệnh nhân sử dụng docetaxel kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamide (những biến cố bất lợi liên quan đến điều trị chính trên lâm sàng được trình bày).
- 300 bệnh nhân ung thư tuyến dạ dày (221 bệnh nhân trong phần giai đoạn III của nghiên cứu và 79 bệnh nhân ở phần giai đoạn II), sử dụng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (những biến cố bất lợi liên quan đến điều trị chính trên lâm sàng được trình bày).
- 174 và 251, bệnh nhân ung thư cổ sử dụng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (những biến cố bất lợi liên quan đến điều trị chính trên lâm sàng được trình bày).

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất của docetaxel đơn trị liệu được thông báo là: Giảm bạch cầu trung tính (có thể phục hồi và không tích lũy, số ngày trung bình tới mức thấp nhất là 7 ngày và thời gian trung bình của giảm bạch cầu trung tính nặng (<500 tế bào/mm³) là 7 ngày), thiếu máu, rụng tóc, buồn nôn, nôn, viêm miệng, tiêu chảy và suy nhược. Mức độ trầm trọng của các biến cố bất lợi của docetaxel có thể tăng lên khi docetaxel được kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác.

Kết hợp với trastuzumab, các biến cố bất lợi (tất cả các mức độ) đã được thông báo xuất hiện $\geq 10\%$. Có một sự gia tăng tỷ lệ bị SAEs (40% so với 31%) và AEs độ 4 (34% so với 23%) trong liệu pháp kết hợp trastuzumab so với docetaxel đơn trị liệu.

Kết hợp với capecitabine, các tác dụng ngoại ý liên quan đến điều trị thường gặp nhất ($\geq 5\%$) đã được thông báo trong thử nghiệm giai đoạn III ở các bệnh nhân điều trị ung thư vú thất bại với liệu pháp anthracycline (xem phần tóm tắt các đặc tính sản phẩm của capecitabine).

Các phản ứng bất lợi sau đây thường được quan sát thấy đối với docetaxel:

Các rối loạn hệ thần kinh

Sự xuất hiện độc tính đối với thần kinh ngoại vi trầm trọng đòi hỏi cần phải giảm liều (xem phần 4.2 và 4.4). Các dấu hiệu thần kinh cảm giác từ nhẹ đến trung bình được đặc trưng bởi dị cảm, mất cảm giác hoặc đau kể cả cảm giác bỏng rát. Các biến cố về thần kinh vận động chủ yếu là vận động kém.

Các rối loạn da và mô dưới da

Các phản ứng trên da có khả năng hồi phục đã được ghi nhận và nhìn chung là ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Các phản ứng thường gặp là phát ban bao gồm phát ban tại chỗ, chủ yếu ở bàn chân và bàn tay (kể cả hội chứng tay và chân trầm trọng), trên mặt, cánh tay hoặc ngực, và thường kèm theo ngứa. Phát ban thường xảy ra trong vòng một tuần sau khi truyền docetaxel. Ít gặp hơn, các triệu chứng nặng như phát ban sau đó tróc vảy mà hiếm khi phải gián đoạn hoặc ngừng điều trị docetaxel (xem phần 4.2 và 4.4). Các rối loạn nghiêm trọng về móng chủ yếu là tăng hoặc giảm sắc tố và đôi khi đau và bong móng.

Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí sử dụng

Phản ứng tại vị trí truyền thường nhẹ và bao gồm giảm sắc tố, viêm, tấy đỏ hoặc khô da, viêm tĩnh mạch hoặc thoát mạch và phù mạch. Ủ dịch bao gồm các biến cố như phù ngoại vi và ít gặp tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, cổ trướng và tăng cân. Phù ngoại biên thường bắt đầu ở chi dưới và có thể trở nên tiến triển phù toàn thân với tăng cân trên 3 kg. Ủ dịch màng tinh tích lũy về tỷ lệ mắc và mức độ trầm trọng (xem phần 4.4).

Các rối loạn hệ miễn dịch

Các phản ứng quá mẫn thường xảy ra trong vòng vài phút sau khi bắt đầu truyền docetaxel và thường là ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Các triệu chứng thường gặp nhất được báo cáo đó là đỏ bừng, nổi mẩn kết hợp hoặc không kết hợp với ngứa, đau thắt ngực, đau lưng, khó thở, sốt hoặc ớn lạnh. Phản ứng nặng chủ yếu là hạ huyết áp và /hoặc co thắt phế quản hoặc phát ban /ban đỏ toàn thân (xem phần 4.4).

4.9 Quá liều

Có một vài báo cáo về hiện tượng quá liều. Chưa có thuốc giải độc đã biết nào dùng cho quá liều docetaxel. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi trong một đơn vị chuyên khoa và theo dõi sát các chức năng sinh tồn. Trong trường hợp quá liều, các biến cố bất lợi có thể bị trầm trọng hơn. Các biến chứng chủ yếu được lượng tính trước của hiện tượng quá liều đó là ức chế tủy xương, ngộ độc thần kinh ngoại vi và viêm niêm mạc. Bệnh nhân cần được điều trị G-CSF càng sớm càng tốt sau khi phát hiện quá liều. Các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp khác nên thực hiện, khi cần thiết.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược liệu điều trị: Chất chống ung thư, mã ATC: 02 L01CD

Dữ liệu tiền lâm sàng

Docetaxel là một thuốc chống ung thư hoạt động bằng cách đẩy nhanh sự ghép của tubulin vào các vi quản ổn định và ức chế sự phân rã của chúng dẫn đến làm giảm rõ rệt tubulin tự do. Sự gắn kết của docetaxel với các vi quản không làm thay đổi số lượng các siêu sợi.

Docetaxel đã được chứng minh trong ống nghiệm làm phá vỡ mạng lưới vi quản trong các tế bào mà đó là yếu tố cần thiết của các chức năng sống của hoạt động gian kỳ và gián phân của tế bào.

Docetaxel được cho là gây độc tế bào trong ống nghiệm chống lại các dòng tế bào ung thư khác nhau ở chuột và người và chống lại các tế bào ung thư ở người vừa mới được phẫu tích trong thử nghiệm tách dòng. Docetaxel đạt nồng độ cao trong nội bào với thời gian lưu trú lâu dài trong tế bào. Ngoài ra, docetaxel đã được phát hiện có hiệu lực trên một số nhưng không phải tất cả các dòng tế bào biểu hiện p-glycoprotein được mã hóa bởi các gene đa kháng thuốc. Trong cơ thể, docetaxel hoạt động độc lập và có phổ hoạt tính chống khối u rộng trong thực nghiệm chống lại các khối u ghép tiền triển của người và chuột.

5.2 Đặc tính dược động học

Dược động học của docetaxel đã được đánh giá trên các bệnh nhân ung thư sau khi sử dụng 20-115 mg/m² trong các nghiên cứu giai đoạn I. Sơ lược về động học của docetaxel là độc lập liều lượng và phù hợp với mô hình dược động học ba khoang với thời gian bán thải cho các pha α , β và γ lần lượt là 4 phút, 36 phút và 11.1 giờ tương ứng. Pha cuối, một phần là do dòng thoát tương đối chậm của docetaxel từ khoang ngoại vi. Sau khi truyền một liều 100 mg/m² trong thời gian 1 giờ, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt 3,7 $\mu\text{g/ml}$ với AUC tương ứng là 4,6 giờ. $\mu\text{g/ml}$. Các giá trị trung bình về độ thanh thải toàn cơ thể và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định lần lượt là 21 lít/giờ/m² và 113 lít tương ứng. Sự thay đổi giữa các cá thể về độ thanh thải toàn cơ thể là khoảng 50%. Docetaxel được gắn kết với các proteine huyết tương hơn 95%.

Một nghiên cứu về docetaxel - ¹⁴C đã được tiến hành trên ba bệnh nhân ung thư. Docetaxel được thải trừ cả trong nước tiểu và phân sau chuyển hóa qua trung gian cytochrome P450 của nhóm tert-butyl este, trong thời gian bảy ngày. Sự bài tiết ra nước tiểu và phân lần lượt chiếm khoảng 6% và 75% chất phóng xạ đã sử dụng. Khoảng 80% chất phóng xạ thu hồi trong phân bài tiết trong 48 giờ đầu tiên là một chất chuyển hóa không hoạt động chính và 3 chất chuyển hóa không hoạt động phụ và một lượng rất ít sản phẩm thuốc không biến đổi.

Phân tích dược động học dân số đã được tiến hành thực hiện với docetaxel trên 577 bệnh nhân. Các thông số dược động học lượng tính bằng mô hình là rất sát với những thông số lượng tính trong các nghiên cứu giai đoạn I. Dược động học của docetaxel không bị thay đổi do tuổi tác hay giới tính của bệnh nhân. Ở một số ít bệnh nhân (n = 23) với dữ liệu hóa học lâm sàng chỉ ra có suy chức năng gan mức độ từ nhẹ đến trung bình (ALT, AST $\geq 1,5$ lần ULN kết hợp với phosphatase kiềm $\geq 2,5$ lần ULN), độ thanh thải toàn cơ thể trung bình giảm 27% (xem mục 4.2). Độ thanh thải docetaxel không thay đổi ở những bệnh nhân ứ dịch mức độ từ nhẹ đến trung bình và chưa có dữ liệu sẵn có nào về bệnh nhân ứ dịch trầm trọng.

Khi sử dụng kết hợp, docetaxel không ảnh hưởng đến độ thanh thải của doxorubicin và nồng độ của doxorubicinol huyết tương (một chất chuyển hóa của doxorubicin). Dược động học của doxorubicin, docetaxel và cyclophosphamide không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời các thuốc này.

Nghiên cứu giai đoạn I đánh giá tác dụng của capecitabine lên dược động học của docetaxel và ngược lại cho thấy rằng, capecitabine không tác động lên dược động học của docetaxel (C_{max} và AUC) và docetaxel không tác động lên dược động học của chất chuyển hóa capecitabine, 5'-DFUR.

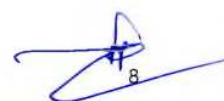
Độ thanh thải của docetaxel trong liệu pháp kết hợp với cisplatin là tương tự như được quan sát trong đơn trị liệu sau đó. Thông số dược động học của cisplatin ngay sau khi truyền docetaxel cũng tương tự như khi được quan sát đối với cisplatin duy nhất.

Việc dùng kết hợp cisplatin, docetaxel và 5-fluorouracil trên 12 bệnh nhân có khối u đặc không có ảnh hưởng lên dược động học của từng loại thuốc riêng lẻ.

Tác động của prednisone lên dược động học của docetaxel sử dụng với thuốc dẫn dexamethasone chuẩn đã được nghiên cứu trên 42 bệnh nhân. Không quan sát thấy có tác dụng nào của prednisone lên dược động học của docetaxel.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Tiềm năng gây ung thư của docetaxel còn chưa được nghiên cứu. Docetaxel đã được chứng minh là gây đột biến trong thử nghiệm sai lệch nhân sinh sản và nhiễm sắc thể *in vivo* ở các tế bào CHO-K1 và trong thử nghiệm nhân sinh sản *in vivo* ở chuột. Tuy nhiên, thuốc không gây đột biến trong thử nghiệm Ames hoặc trong thử nghiệm đột biến gen CHO/HGPRT. Những kết quả này phù hợp với hoạt động dược lý của docetaxel.



Các tác dụng bất lợi trên tinh hoàn được quan sát trong các nghiên cứu về độc tính đối với động vật gặm nhấm cho thấy docetaxel có thể làm giảm khả năng sinh sản ở con đực.

6. THÔNG TIN SẢN PHẨM

6.1 Danh mục tá dược

Lọ dung dịch cô đặc: Citric acid anhydrous, Ethanol absolute, Polysorbate 80 (Montanox 80 P.P.I.)

Lọ dung môi: Ethanol absolute, Nước cất tiệt

6.2 Tương kỵ

Sản phẩm này không được trộn lẫn với các thuốc khác ngoại trừ những thuốc được đề cập tới trong mục 6.6.

6.3 Hạn dùng

TADOCEL 80mg/2ml: hạn sử dụng là 24 tháng kể từ ngày sản xuất khi được bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C trong bao bì gốc, tránh ánh sáng.

- Dung dịch trộn sẵn: Dung dịch trộn sẵn chứa 10 mg /ml docetaxel và nên được sử dụng ngay sau khi điều chế. Tuy nhiên, tính ổn định lý - hóa của các dung dịch trộn sẵn đã được chứng minh trong thời gian 8 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 8°C hoặc ở nhiệt độ phòng (dưới 25°C). Dung dịch trộn sẵn chỉ sử dụng 1 lần.
- Dung dịch truyền: Độ ổn định lý - hóa khi sử dụng đã được chứng minh trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ khoảng 25°C trong điều kiện ánh sáng thường, và 4 giờ ở nhiệt độ 5°C ± 3°C được bảo vệ tránh ánh sáng. Theo quan điểm vi sinh, sản phẩm này nên được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian bảo quản cho sử dụng và điều kiện trước khi sử dụng thuộc về trách nhiệm của người sử dụng và thường không được để lâu hơn 24 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C, trừ khi việc pha loãng được thực hiện dưới sự kiểm soát chặt chẽ và trong điều kiện vô trùng.

6.4 Thận trọng đặc biệt trong bảo quản

Không được bảo quản ở nhiệt độ trên 25°C. Bảo quản trong bao bì gốc, tránh ánh sáng.

Đối với các điều kiện bảo quản sản phẩm hoàn nguyên và sản phẩm pha loãng, xem trong phần 6.3.

6.5 Đóng gói

Mỗi hộp được trình bày trong một khay nhựa polystyrene cho 2 lọ chứa:

- Lọ đơn liều dung dịch cô đặc TADOCEL
- Lọ đơn liều dung môi dùng cho dung dịch cô đặc TADOCEL

Lọ dung dịch truyền cô đặc TADOCEL 80 mg /2 ml:

Lọ thủy tinh trong loại I thể tích 15 ml có một nút chặn cao su bromobutyl và một nắp bật bằng kim loại làm từ nhôm với một đĩa nhựa polypropylene.

Lọ thuốc này chứa 2 ml dung dịch docetaxel 40 mg /ml trong axit citric khan, polysorbate 80 và ethanol tuyệt đối (Thể tích đầy: 92,0 mg/2.3 ml). Lọ dung môi: Lọ thủy tinh borosilicat trong loại I thể tích 15 ml có một nút cao su bromobutyl và một nắp bật bằng kim loại làm từ nhôm với một đĩa nhựa polypropylene.

Lọ dung môi: chứa 6 ml dung dịch ethanol tuyệt đối 9,53% w/w trong nước cất tiệt (thể tích đầy: 7,04 ml). Việc bổ sung toàn bộ lượng chứa trong lọ dung môi vào lọ dung dịch truyền cô đặc TADOCEL 80 mg/2 ml đảm bảo nồng độ trộn sẵn là 10 mg /ml docetaxel.

6.6 Các thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác

TADOCEL là một thuốc chống ung thư, và cũng như các hợp chất tiềm tàng có khả năng gây độc khác, nên thận trọng khi xử lý và điều chế các dung dịch TADOCEL. Việc sử dụng găng tay được khuyến khích. Nếu dung dịch TADOCEL cô đặc, dung dịch pha sẵn hoặc dung dịch truyền khi tiếp xúc với da, phải rửa kỹ bằng xà phòng và nước ngay lập tức. Nếu dung dịch TADOCEL cô đặc, dung dịch pha sẵn hoặc dung dịch truyền tiếp xúc với niêm mạc, cần phải rửa kỹ bằng nước ngay lập tức.

Thể tích đồ đầy

Lọ dung dịch truyền cô đặc TADOCEL 80 mg/2 ml:

Thể tích đồ đầy (thể tích đồ đầy: 92,0 mg/2.3 ml) đã được thiết lập trong quá trình phát triển TADOCEL để bù cho lượng dịch đã mất trong quá trình điều chế dung dịch pha sẵn do sự tạo bọt, sự bám dính vào thành lọ thuốc và do "thể tích chết". Việc nạp đầy này đảm bảo rằng, sau khi pha loãng bằng toàn bộ lượng dung môi kèm theo lọ TADOCEL, một thể tích dung dịch pha sẵn tối thiểu 8 ml có khả năng chiết ra được chứa 10 mg/ml docetaxel tương ứng với lượng ghi trên nhãn là 80 mg/2 ml/lọ

Chế phẩm để sử dụng theo đường tĩnh mạch

a/ Điều chế dung dịch pha sẵn TADOCEL (10 mg docetaxel /ml)

Nếu các lọ được bảo quản lạnh, các hộp TADOCEL yêu cầu được phép giữ ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 phút.

Sử dụng 1 bơm kim tiêm rút theo cách vô trùng toàn bộ lượng dung môi cho lọ TADOCEL. Bơm toàn bộ lượng chứa trong bơm tiêm vào lọ TADOCEL tương ứng. Hủy bỏ bơm kim tiêm và trộn bằng tay lập đi lập lại động tác xoay ngược lọ thuốc ít nhất trong thời gian 120 giây. Không được lắc.

Để lọ dung dịch pha sẵn ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 phút và sau đó kiểm tra xem dung dịch đã đồng nhất và trong hay chưa (sự sủi bọt là hiện tượng bình thường ngay cả sau thời gian 3 phút do có sự hiện diện của polysorbate 80 trong chế phẩm). Dung dịch pha sẵn chứa 10 mg /ml docetaxel và nên được sử dụng ngay sau khi pha chế. Tuy nhiên, tính ổn định hóa - lý của dung dịch pha sẵn đã được chứng minh trong thời gian 8 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 8°C hoặc ở nhiệt độ phòng (dưới 25°C).

b/ Pha chế dung dịch truyền

Có thể cần nhiều hơn một lọ dung dịch pha sẵn để có được liều cần thiết cho bệnh nhân. Căn cứ vào liều cần thiết dành cho bệnh nhân được biểu thị bằng mg, rút vô trùng thể tích dung dịch pha sẵn tương ứng chứa 10 mg /ml docetaxel từ các lọ dung dịch pha sẵn thích hợp sử dụng bơm kim tiêm chia độ. Ví dụ, liều lượng 140 mg docetaxel sẽ cần tới 14 ml dung dịch docetaxel pha sẵn. Bơm lượng dung dịch pha sẵn cần thiết vào túi truyền hoặc chai truyền thể tích 250 ml chứa dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorua 0,9%.

Nếu cần một liều docetaxel lớn hơn 200 mg, sử dụng một thể tích dịch truyền lớn hơn để nồng độ không vượt quá 0.74 mg /ml docetaxel. Trộn túi hoặc chai truyền bằng tay bằng cách lắc nhẹ. Dung dịch TADOCEL truyền nên được sử dụng trong vòng 4 giờ và phải được sử dụng vô trùng như truyền 1 giờ trong điều kiện nhiệt độ phòng và điều kiện ánh sáng thường.

Cũng như tất cả các sản phẩm dùng theo đường ngoài tiêu hóa khác, dung dịch TADOCEL pha sẵn và dung dịch truyền nên được kiểm tra trực quan trước khi sử dụng, các dung dịch có chứa một chất kết tủa nên được loại bỏ.

Bất kỳ sản phẩm nào không sử dụng hoặc vật liệu phế thải cần được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

7. TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

ĐỀ XA TÀM TAY TRẺ EM

Thông báo với bác sĩ những tác dụng bất lợi gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. SẢN XUẤT BỞI:

S. C. Sindan Pharma S.R.L.
11th Ion Michalache Blvd., Sector 1,
Zip code 011171 Bucharest
Rumani

(chỉnh sửa ngày 14/02/2014)



[Handwritten signature in blue ink]

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh



[Handwritten signature in blue ink]