

BLT/100

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 09/07/2018

Caution: CYCLOTOXIC AGENT

Temperature: Do not store at temperatures above 25°C or in a refrigerator 2-8°C. For further information, please refer to product package insert.

Keep medicine out of reach of children.

Dispose of containers and any unused medicine in a manner that protects the environment.

After dilution in D 5% sodium chloride or 5% glucose, administer slowly over 30 minutes.

Dose: Concentrations for infusion: USP 150 mg/15 ml.

Strength: 80 mg/4 ml.

CONTENTS: Docetaxel 80 mg.

Drugs/Prescription Preparations

Storage Instructions: Protect from freezing.

Storage dose Vial:

1 Vial 80 mg/4 mL

For intravenous use Only

Must be diluted

Concentrate for solution for infusion

Docetaxel injection USP 80 mg/4 ml

DOXTORED 80

Rx PRESCRIPTION DRUG

Dr.Reddy's

Mfd. By: Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Formulation Unit-VII, Plot No. P10, Phase-III,
VSEZ, Olivada, Visakhapatnam District 530046,
Andhra Pradesh, India.

M.L. 41/VR/PAP/2005F /R
GTIN: (01)xxxxxxxxxxxxxx
MAL No:
Code No.: APDRUGS/4/2006
SDK/ Visa No:

Space for barcode

Rx Thuốc bán theo đơn DOXTORED 80
Thành phần: Mỗi lọ chứa: Docetaxel 80 mg
Đóng bao gói: Dung dịch tiêm truyền
Đường dùng: Truyền tĩnh mạch
Đóng gói: Hộp 1 lọ
Chỉ định, Công thức, chỉ định, Liều lượng, Cách dùng
và các thông tin khác:
xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
Đã za tím tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Số lô SX, NSX và Hạn dùng xem B. No., Mfg. date.
và Exp. date trên vỏ hộp.
Sản xuất tại Ấn Độ bởi: Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Formulation Unit-VII, Plot No. P1 to P9, Phase-III, VSEZ,
Olivada, Visakhapatnam District-530046, Andhra Pradesh.

DOXTORED 80

Space for pharmacode

1500xxxxxx

Rx PRESCRIPTION DRUG

DOXTORED 80

Docetaxel Injection USP 80 mg/ 4ml

Concentrate for solution for infusion

Must be diluted

For Intravenous Use Only

1 Vial

80 mg/ 4 mL

Space for pharmacode

B.No.:
Mfg. Date:
Exp.Date:

Unmarked Area

Dr.Reddy's

PRESCRIPTION DRUG

DOXTORED 80

Docetaxel Injection USP 80 mg/ 4ml

Concentrate for solution for infusion

Must be diluted

For Intravenous Use Only

1 Vial

80 mg/ 4 mL

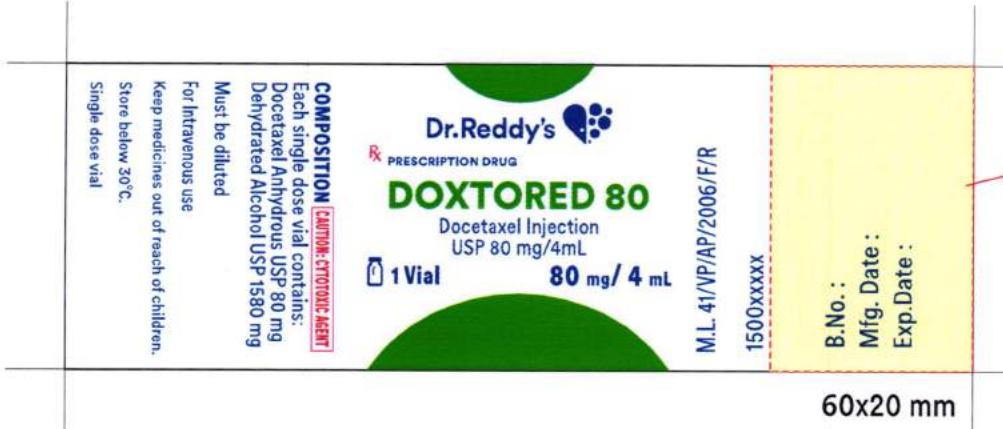
Kailash Uday Patki



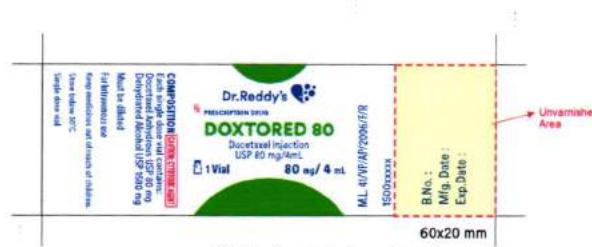


Kailash Uday Patki

Mr.



200% of actual size artwork



100% of actual size artwork

	Product Name: Doxtored 80mg	Component: Label				
	No. of Colours: 03					
Market: Vietnam	List. of Colours:					
	<table><tr><td>366 C</td><td>186 C</td></tr><tr><td>2091 C</td><td>Unvarnished area</td></tr></table>	366 C	186 C	2091 C	Unvarnished area	
366 C	186 C					
2091 C	Unvarnished area					

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn bác sĩ

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

DOXTORED 20 / DOXTORED 80

(Thuốc tiêm Docetaxel USP 20 mg/ml & 80 mg/ 4ml)

ML

THÀNH PHẦN

Mỗi ml dung dịch thuốc tiêm đơn liều chứa:

Hoạt chất: Docetaxel Anhydrous (khan) USP 20 mg

Tá dược: polysorbate 80 USP, dehydrated alcohol USP, acid citric USP.

DẠNG BÀO CHẾ: Dung dịch tiêm truyền

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

- Docetaxel injection USP 20mg/ml: Hộp 01 lọ 1ml.
- Docetaxel injection USP 80mg/4ml: Hộp 01 lọ 4ml.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

Cơ chế tác dụng:

Docetaxel là một thuốc chống tân sinh tế bào hoạt động bằng cách thúc đẩy sự lắp ráp các tubulin thành các vi ống bền vững và úc chế sự tách rời của chúng dẫn đến làm giảm đáng kể lượng tubulin tự do. Sự gắn kết của docetaxel với các vi ống không làm thay đổi số lượng các nguyên bào sợi (protofilaments).

Trên *in vitro*, docetaxel cho thấy khả năng phá vỡ mạng lưới vi ống trong các tế bào diều này rất cần thiết đối với các chức năng sống của gian kỳ và gián phân tế bào.

Tác động dược lý:

Trên *in vitro*, docetaxel được cho là chất gây độc tế bào chống lại các dòng tế bào ung thư khác nhau ở người và chuột và chống lại tế bào ung thư ở người mới được phẫu tích trong thử nghiệm tách dòng. Docetaxel đạt được nồng độ cao với thời gian lưu trú lâu trong nội bào. Ngoài ra, docetaxel còn có tác động lên một số nhưng không phải tất cả dòng tế bào trên p-glycoprotein được mã hóa bởi gene kháng đa thuốc. Trên *in vivo*, docetaxel hoạt động độc lập và có phô hoạt tính chống khối u rộng trong thực nghiệm chống lại các khối u ghép tiến triển ở người và chuột.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Được động học của docetaxel đã được đánh giá ở bệnh nhân ung thư sau khi cho dùng liều 20-115 mg/m² trong các nghiên cứu pha I. Động học của docetaxel không phụ thuộc liều và ổn định với mô hình được động học 3 khoang, với thời gian bán thải của các pha α, β và γ lần lượt là 4 phút, 36 phút, và 11,1 giờ. Pha cuối bị chậm một phần là do docetaxel được đẩy ra tương đối chậm từ khoang ngoại vi.

Phân bố:

Sau khi truyền tĩnh mạch liều 100 mg/m² trong 1 giờ, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt 3,7 µg/ml, diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng với 4,6 giờ.µg/ml. Giá trị trung bình cho độ thanh thải toàn thân và thể tích phân phôi ổn định tương ứng là là 21 l/giờ/m² và 113 l. Sự khác nhau giữa các cá thể ở độ thanh thải toàn thân khoảng 50%. Hơn 95% docetaxel gắn với protein huyết tương.

Thải trừ:

Một nghiên cứu dùng docetaxel - C¹⁴ trên 3 bệnh nhân ung thư. Docetaxel thải trừ qua phân và nước tiểu sau chuyển hóa oxy hóa nhóm tert-butyl ester qua trung gian cytochrome P450. Trong vòng 7 ngày, bài tiết qua nước tiểu và qua phân tương ứng khoảng 6% và 75% hoạt tính phóng xạ

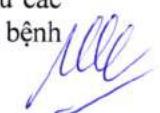
đã dùng. Khoảng 80% hoạt tính phỏng xạ được tìm thấy trong phân bài tiết trong 48 giờ đầu dưới dạng một chất chuyển hóa chính và 3 chất chuyển hóa phụ đều không có hoạt tính, và một lượng rất nhỏ thuốc chưa chuyển hóa.

Dân số đặc biệt:

Tuổi và giới tính

Một phân tích dược động học dân số đã được tiến hành với docetaxel trên 577 bệnh nhân. Các thông số dược động học ước lượng bằng mô hình này rất sát với các thông số ước lượng từ các nghiên cứu pha I. Dược động học của docetaxel không thay đổi theo tuổi hoặc giới tính của bệnh nhân.

Suy gan

Một số lượng ít bệnh nhân ($n=23$) với dữ liệu hóa lâm sàng gợi ý đến suy chức năng gan nhẹ đến trung bình (ALT, AST $\geq 1,5$ lần giới hạn trên (ULN) và phosphatase kiềm $\geq 2,5$ lần giới hạn trên), độ thanh thải toàn phần giảm trung bình 27%. 

Giữ nước

Độ thanh thải docetaxel không thay đổi ở bệnh nhân giữ nước nhẹ đến trung bình và chưa có dữ liệu về bệnh nhân giữ nước nghiêm trọng.

Trị liệu phối hợp:

Doxorubicin

Khi dùng phối hợp, docetaxel không ảnh hưởng đến độ thanh thải của doxorubicin và nồng độ trong huyết tương của doxorubicinol (một chất chuyển hóa của doxorubicin).

Dược động học của docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời.

Capecitabine

Nghiên cứu pha I đánh giá tác động của capecitabine lên dược động học của docetaxel và ngược lại cho thấy không có ảnh hưởng của capecitabine lên dược động học của docetaxel (C_{max} và AUC) và không có ảnh hưởng của docetaxel lên dược động học của một chất chuyển hóa của capecitabine là 5'-DFUR.

Cisplatin

Độ thanh thải của docetaxel trong trị liệu phối hợp với cisplatin là tương tự như ở đơn trị liệu. Dược động học của cisplatin dùng ngay sau khi tiêm truyền docetaxel là tương tự như khi dùng cisplatin đơn độc.

Cisplatin và 5-fluorouracil

Dùng kết hợp docetaxel, cisplatin và 5-fluorouracil trên 12 bệnh nhân có khối u rắn không ảnh hưởng đến dược động học của từng loại thuốc.

Prednison và dexamethason

Tác động của prednison lên dược động học của docetaxel khi sử dụng với tiền thuốc chuẩn như dexamethason đã được nghiên cứu ở 42 bệnh nhân.

Prednison

Không quan sát thấy ảnh hưởng của prednison lên dược động học của docetaxel.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư vú:

- Docetaxel phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vú có hoặc không có tổn thương hạch và còn mổ được.
- Đối với bệnh nhân ung thư vú không có tổn thương hạch và còn mổ được, việc điều trị hỗ trợ phải giới hạn cho các bệnh nhân thích hợp dùng hóa trị theo các tiêu chí chung đối với các điều trị sớm ung thư vú giai đoạn đầu.

- Docetaxel phối hợp với doxorubicin được chỉ định để điều trị các bệnh nhân mắc ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn, những bệnh nhân này trước đây chưa điều trị tế bào ác tính cho bệnh này.
- Docetaxel đơn trị liệu được chỉ định điều trị các bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi trị liệu bằng hóa chất độc tế bào thất bại. Hóa trị trước đó phải bao gồm anthracyclin hoặc một chất alkyl hóa.
- Docetaxel phối hợp với trastuzumab được chỉ định để điều trị các bệnh nhân mắc ung thư vú di căn mà các khối u có biểu hiện thụ thể của yếu tố tăng trưởng thượng bì HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor 2) quá mức và trước đây chưa được hóa trị cho di căn.
- Docetaxel phối hợp với capecitabine được chỉ định để điều trị các bệnh nhân mắc ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị độc tế bào. Điều trị trước đây phải bao gồm anthracyclin.

M&E

Ung thư phổi không phải tế bào nhô:

Docetaxel được chỉ định để điều trị ở các bệnh nhân mắc ung thư phổi không phải tế bào nhô tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi hóa trị liệu trước thất bại. Docetaxel phối hợp với cisplatin được chỉ định để điều trị ở các bệnh nhân mắc ung thư phổi không phải tế bào nhô mà không cắt bỏ được, tiến triển cục bộ hoặc di căn, ở các bệnh nhân trước đây chưa từng được hóa trị cho tình trạng này.

Ung thư tuyến tiền liệt:

Docetaxel phối hợp với prednison hoặc prednisolon được chỉ định để điều trị các bệnh nhân mắc ung thư tiền liệt tuyến di căn khó kiểm soát bằng hormon.

Ung thư biểu mô dạ dày:

Docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định điều trị ở các bệnh nhân mắc ung thư biểu mô dạ dày di căn, bao gồm ung thư biểu mô chỗ nối dạ dày thực quản, mà chưa từng được hóa trị trước đây cho bệnh di căn.

Ung thư đầu và cổ:

Docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô phát triển tại chỗ dạng vảy ở đầu và cổ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc dùng docetaxel cần phải giới hạn trong những đơn vị chuyên khoa về sử dụng hóa trị độc tế bào và chỉ dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng hóa trị chống bệnh ung thư.

Đường dùng

Thuốc tiêm docetaxel dùng tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều khuyến cáo

Đối với ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhô, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, thuốc sử dụng trước khi truyền có thể dùng gồm corticosteroid uống, như dexamethason 16 mg/ngày (8 mg, 2 lần/ngày) trong 3 ngày, bắt đầu dùng 1 ngày trước khi dùng docetaxel trừ khi có chống chỉ định. Có thể sử dụng yếu tố kích thích dòng tế bào hạt (Granulocyte colony stimulating factor = G-CSF) phòng ngừa để giảm bớt rủi ro độc tính huyết học.

Đối với ung thư tuyến tiền liệt, có thể cho sử dụng đồng thời prednison hoặc prednisolon và tiền thuốc được khuyến cáo là dexamethason đường uống 8 mg, dùng cách 12 giờ, 3 giờ, và 1 giờ trước khi truyền docetaxel.

Cứ mỗi 3 tuần truyền docetaxel trong một giờ.

Ung thư vú

Trong điều trị hỗ trợ ung thư vú dương tính hoặc âm tính với u cứng có thể mổ được, liều được khuyên cáo của docetaxel là 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, sau khi đã truyền doxorubicin 50 mg/m² và cyclophosphamid 500 mg/m² cho mỗi 3 tuần, trong 6 chu kỳ (liệu trình TAC).

Đối với điều trị bệnh nhân ung thư vú tiền triển tại chỗ hoặc di căn, liều được khuyến cáo của docetaxel là 100 mg/m^2 trong đơn trị liệu. Trong điều trị hàng đầu, docetaxel 75 mg/m^2 được phối hợp với doxorubicin (50 mg/m^2).

Khi phối hợp với trastuzumab, liều khuyến cáo của docetaxel là 100 mg/m^2 cho mỗi 3 tuần, với trastuzumab dùng hàng tuần. Trong nghiên cứu quyết định, sự truyền docetaxel ban đầu được thực hiện cùng ngày sau khi dùng liều trastuzumab thứ nhất. Những liều docetaxel tiếp theo được truyền ngay sau khi truyền xong trastuzumab, nếu liều trastuzumab trước đó dung nạp tốt.

Khi phối hợp với capecitabine, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m^2 cho mỗi 3 tuần, capecitabine dùng phối hợp với liều 1250 mg/m^2 hai lần/ngày (trong vòng 30 phút sau bữa ăn) trong 2 tuần, tiếp theo nghỉ 1 tuần.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ:

Trong hóa trị, những bệnh nhân mới được điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, chế độ liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m^2 ngay sau khi dùng cisplatin 75 mg/m^2 trong 30-60 phút. Sau khi thất bại với hóa trị dựa trên platin, liều docetaxel dùng một mình được khuyến cáo là 75 mg/m^2 .

Ung thư tuyến tiền liệt:

Liều docetaxel được khuyến cáo là 75 mg/m^2 . Dùng liên tục prednison hoặc prednisolon 5 mg theo đường uống ngày 2 lần.

Ung thư biểu mô da dày:

Liều docetaxel được khuyến cáo là 75 mg/m^2 truyền trong 1 giờ, tiếp theo là truyền cisplatin 75 mg/m^2 trong 1 đến 3 giờ (cả hai chỉ dùng trong ngày đầu), tiếp theo là dùng 5-fluorouracil $750 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ truyền liên tục trong 24 giờ, trong 5 ngày, bắt đầu khi kết thúc truyền cisplatin. Cứ mỗi 3 tuần điều trị nhắc lại. Bệnh nhân phải dùng thuốc chuẩn bị trước khi truyền với thuốc chống nôn và bù nước thích hợp khi truyền cisplatin. Cần dùng G-CSF phòng ngừa để giảm độc tính huyết học.

Ung thư đầu và cổ:

Bệnh nhân phải dùng thuốc chống nôn và bù nước thích hợp (trước và sau khi truyền cisplatin). Có thể dùng G-CSF phòng ngừa để giảm độc tính huyết học. Tiêm các kháng sinh phòng ngừa lên cánh tay đã có dùng docetaxel trong các nghiên cứu TAX 323 và TAX 324 cho tất cả các bệnh nhân.

• Hóa trị khởi đầu sau đó xạ trị (TAX 323)

Để điều trị khởi đầu ung thư biểu mô tế bào vảy phát triển tại chỗ không phẫu thuật được ở vùng đầu và cổ, liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m^2 truyền trong một giờ, sau đó truyền cisplatin 75 mg/m^2 tối thiểu một giờ, vào ngày thứ nhất, tiếp theo 5-fluorouracil 750 mg/m^2 truyền liên tục trong mỗi ngày, trong 5 ngày. Chế độ này được thực hiện cho mỗi 3 tuần trong 4 chu kỳ. Sau khi hóa trị, bệnh nhân cần được tiếp tục xạ trị.

• Hóa trị khởi đầu sau đó hóa xạ trị (TAX 324)

Để điều trị khởi đầu các bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào vảy phát triển tại chỗ ở đầu và cổ (không cắt bỏ được, khả năng phẫu thuật thấp, và để bảo vệ cơ quan), liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m^2 truyền trong một giờ, vào ngày 1, tiếp theo truyền cisplatin 100 mg/m^2 trong 30 phút đến 3 giờ, tiếp theo truyền 5-fluorouracil $1000 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, liên tục từ ngày 1 đến ngày thứ 4. Chế độ này được thực hiện cho mỗi 3 tuần trong 3 chu kỳ. Sau khi hóa trị bệnh nhân được tiếp tục hóa xạ trị.

Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị

Khái quát:

Cần dùng docetaxel nếu số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1500 \text{ tế bào/mm}^3$.

Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có sốt và số lượng bạch cầu trung tính $< 500 \text{ tế bào/mm}^3$ trong hơn 1 tuần, phản ứng da trầm trọng hoặc tích lũy hoặc bệnh thần kinh ngoại biên trầm trọng trong khi điều trị với docetaxel, liều docetaxel phải giảm từ 100 mg/m^2 xuống 75

mg/m² và/hoặc từ 75 xuống 60 mg/m². Nếu bệnh nhân tiếp tục trải qua các phản ứng này ở liều 60 mg/m² thì phải ngừng điều trị.

Điều trị hỗ trợ cho ung thư vú:

Cần phải xem xét phòng ngừa ban đầu bằng G-CSF đối với những bệnh nhân tiếp nhận điều trị hỗ trợ ung thư vú bằng docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid (TAC). Những bệnh nhân bị giảm bạch cầu kèm sốt và/hoặc nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu thì phải giảm liều docetaxel xuống 60 mg/m² trong tất cả các chu kỳ tiếp theo. Những bệnh nhân viêm miệng độ 3 hoặc 4 phải giảm liều docetaxel xuống 60 mg/m².

Phối hợp với cisplatin:

Đối với các bệnh nhân đã dùng liều docetaxel bắt đầu là 75 mg/m² khi phối hợp với cisplatin và số lượng tiêu cầu ở mức thấp nhất trong quá trình điều trị trước đây < 25.000 tế bào/mm³, hoặc ở những bệnh nhân trải qua giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, hoặc ở những bệnh nhân bị độc tính nặng không thuộc về huyết học, thì liều docetaxel trong các chu kỳ tiếp theo phải giảm xuống 65 mg/m².

Phối hợp với capecitabine:

- Đối với bệnh nhân xuất hiện lần đầu độc tính độ 2 tồn tại tại thời điểm của đợt điều trị tiếp theo bằng docetaxel/capecitabine, thì trì hoãn điều trị cho đến khi giải quyết giảm độc tính xuống độ 0-1, và dùng lại liều 100% liều đầu tiên.
- Đối với bệnh nhân xuất hiện lần thứ 2 độc tính độ 2, hoặc xuất hiện lần đầu độc tính độ 3, thì tại bất cứ thời điểm nào trong chu kỳ điều trị, hoãn điều trị cho đến khi giải quyết độc tính xuống độ 0-1 và sau đó phục hồi điều trị với liều docetaxel 55 mg/m².
- Đối với bất cứ các độc tính xuất hiện sau đó hoặc bất cứ độc tính nào độ 4 thì phải ngưng dùng docetaxel.

Phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil:

Nếu có lúc giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài, hoặc nhiễm trùng giảm bạch cầu vẫn xảy ra mặc dù đã dùng G-CSF thì liều docetaxel phải giảm từ 75 xuống 60 mg/m². Nếu những khoảng sau đó giảm bạch cầu trung tính có biến chứng xảy ra thì liều docetaxel phải giảm từ 60 xuống 45 mg/m². Trong trường hợp giảm tiêu cầu độ 4 thì liều docetaxel phải giảm từ 75 xuống 60 mg/m². Các bệnh nhân phải không được tái điều trị với các chu kỳ tiếp theo của docetaxel cho đến khi bạch cầu trung tính trở lại mức > 1.500 tế bào/mm³ và tiêu cầu trở lại mức > 100.000 tế bào/mm³. Nếu những độc tính này vẫn tồn tại, phải ngừng sử dụng docetaxel.

Những thay đổi liều khi xuất hiện độc tính được khuyên đổi với bệnh nhân điều trị với docetaxel phối hợp cùng cisplatin và 5-fluorouracil (5-FU) như sau:

Độc tính	Điều chỉnh liều
Tiêu chảy độ 3	Giai đoạn 1: giảm liều 5-FU 20% Giai đoạn 2: sau đó giảm liều docetaxel 20%
Tiêu chảy độ 4	Giai đoạn 1: giảm liều docetaxel và 5-FU 20% Giai đoạn 2: ngừng điều trị
Viêm miệng/viêm màng nhày độ 3	Giai đoạn 1: giảm liều 5-FU 20% Giai đoạn 2: chỉ dùng 5-FU ở tất cả các chu kỳ tiếp theo Giai đoạn 3: giảm liều docetaxel 20%
Viêm miệng/viêm màng nhày độ 4	Giai đoạn 1: chỉ dùng 5-FU ở tất cả các chu kỳ tiếp theo Giai đoạn 2: giảm liều docetaxel 20%

Trong các nghiên cứu then chốt về ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, các bệnh nhân mắc các độc tính giảm bạch cầu trung tính có biến chứng (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kéo dài, giảm bạch cầu trung tính có sốt, hoặc giảm bạch cầu trung tính nhiễm trùng), khuyên sử dụng G-CSF để phòng ngừa biến cố trong các chu kỳ tiếp theo (nghĩa là từ ngày 6-15).

Dân số đặc biệt:

Bệnh nhân suy gan

Dựa trên dữ liệu được động học chỉ dùng docetaxel với liều 100mg/m², những bệnh nhân vừa tăng men transaminase (ALT và/hoặc AST) lớn hơn 1,5 lần giới hạn trên bình thường (ULN = upper limit of the normal range) vừa tăng men kiềm phosphatase lớn hơn 2,5 lần ULN, thì liều docetaxel khuyến cáo là 75 mg/m². Đối với bệnh nhân có bilirubin huyết thanh lớn hơn ULN và/hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN, cùng với men kiềm phosphatase > 6 lần ULN, thì không khuyến cáo giảm liều và không được dùng docetaxel trừ khi có chỉ định sử dụng nghiêm ngặt.

Khi sử dụng phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil để điều trị các bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạ dày, nghiên cứu lâm sàng quyết định loại trừ các bệnh nhân có ALT và/hoặc AST > 1,5 x ULN cùng với men kiềm phosphatase > 2,5 x ULN, và bilirubin > 1 x ULN. Đối với những bệnh nhân này, không khuyến cáo giảm liều và không được dùng docetaxel trừ khi có chỉ định sử dụng nghiêm ngặt. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan được điều trị bằng docetaxel cùng lúc với các chỉ định điều trị khác.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của docetaxel trong bệnh ung thư biểu mô mũi họng ở trẻ em từ 1 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Không có việc sử dụng phù hợp của docetaxel cho trẻ em trong các chỉ định ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư đầu và cổ, không bao gồm ung thư mũi họng ít khác biệt kiểu II và III.

Người cao tuổi

Dựa trên phân tích được động học dân số, không có hướng dẫn đặc biệt nào về sử dụng cho người già.

Trong điều trị phối hợp với capecitabine, đối với các bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên, khuyến cáo liều khởi đầu capecitabine giảm xuống 75%.

Pha chế dung dịch tiêm truyền:

Không sử dụng đồng thời chế phẩm chứa docetaxel loại hai lọ (đậm đặc và dung môi) và loại 1 lọ này.

Thuốc tiêm docetaxel 20mg/ml này không yêu cầu pha loãng với bất cứ dung môi nào và dùng bơm trực tiếp vào dung dịch tiêm truyền. Chỉ sử dụng bơm tiêm có gắn kim số 21G để rút dung dịch thuốc tiêm docetaxel từ lọ, bởi vì các loại kim lớn hơn (như 18 hoặc 19G) có thể gây xuất hiện hạt nút cao su.

1. Chế phẩm phải được bảo quản ở nhiệt độ nhỏ hơn 30°C. Nếu được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ cho phép, trước khi sử dụng phải để thuốc ở nhiệt độ phòng trong 5 phút.
2. Bằng thao tác vô khuẩn rút một thể tích tương ứng thuốc tiêm docetaxel vào bơm tiêm có chia độ có gắn kim số 21G và thông qua 1 bơm tiêm (chỉ một mũi tiêm) tiêm thuốc vào túi hoặc chai dung dịch tiêm truyền chứa 250ml natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để có dung dịch có nồng độ cuối 0,3 mg/ml đến 0,74 mg/ml. Nếu cần dùng liều trên 200 mg docetaxel, nên dùng một thể tích dịch truyền lớn hơn sao cho nồng độ docetaxel trong dịch truyền không vượt quá 0,74 mg/ml.
3. Trộn đều túi hoặc chai dịch truyền bằng cách lắc tay.
4. Như tất cả các loại thuốc tiêm khác, dung dịch tiêm truyền phải được quan sát kỹ bằng mắt (tạp chất hoặc đổi màu) trước khi dùng. Loại bỏ các dung dịch tiêm truyền không trong suốt hoặc xuất hiện chất kết tủa.
5. Dung dịch tiêm truyền docetaxel là siêu bão hòa, vì thế có thể tinh thể hóa khi để quá lâu. Nếu xuất hiện tinh thể, dung dịch sẽ không được dùng và phải được loại bỏ.
Dung dịch tiêm truyền docetaxel phải được tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng (dưới 25°C) và có đủ ánh sáng.

Độ ổn định của dung dịch pha chế

Khi đã pha thuốc vào dung dịch truyền (natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%) như khuyến cáo, dung dịch tiêm truyền ổn định trong 6 giờ ở nhiệt độ trong khoảng 2°C – 25°C. Dung dịch này phải được dùng trong vòng 6 giờ (bao gồm cả 1 giờ tiêm truyền).

Ngoài ra, tính ổn định để sử dụng về mặt lý hóa của dung dịch tiêm truyền được chuẩn bị như khuyến cáo trong túi không phải chất liệu PVP đã được chứng minh đến 48 giờ khi lưu trữ ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào trong thuốc
- Bệnh nhân có số bạch cầu trung tính cơ bản < 1.500 tế bào /mm³
- Bệnh nhân suy gan nặng
- Cũng áp dụng chống chỉ định đối với các thuốc khác khi phối hợp với docetaxel.

MCC

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Đối với ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhô thuốc dùng trước khi truyền bao gồm corticosteroid uống, như dexamethason 16 mg/ngày (nghĩa là 8 mg ngày 2 lần) trong 3 ngày, bắt đầu 1 ngày trước khi dùng docetaxel, trừ khi có chống chỉ định, có thể giảm sự xảy ra và mức độ nghiêm trọng của việc giữ nước cũng như của các phản ứng quá mẫn. Đối với ung thư tuyến tiền liệt, thuốc chuẩn bị trước khi truyền là dexamethason uống 8 mg cách 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền docetaxel.

Huyết học

Giảm bạch cầu trung tính là phản ứng không mong muốn thường gặp nhất của docetaxel. Giảm bạch cầu trung tính mức thấp nhất thường xảy ra sau khoảng 7 ngày nhưng có thể ngắn hơn ở các bệnh nhân đã điều trị mạnh mẽ từ trước. Cần phải theo dõi công thức máu thường xuyên ở các bệnh nhân dùng docetaxel. Bệnh nhân nên được tái điều trị với docetaxel khi bạch cầu trung tính trở lại mức ≥ 1.500 tế bào/mm³.

Trong trường hợp giảm bạch cầu trung tính trầm trọng (< 500 tế bào/mm³ từ 7 ngày trở lên) trong quá trình điều trị với docetaxel, khuyến cáo giảm liều trong các chu kỳ sau của điều trị hoặc sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp.

Đối với các bệnh nhân điều trị với docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (chế độ TCF = gồm 3 thuốc phối hợp T = taxotere = docetaxel, C= cisplatin, F=5-fluorouracil), giảm bạch cầu trung tính có sốt và giảm bạch cầu trung tính nhiễm trùng xảy ra ở tỷ lệ thấp khi bệnh nhân được dự phòng bằng G-CSF. Các bệnh nhân được điều trị với TAC cần phải phòng ngừa với G-CSF để giảm nguy cơ giảm bạch cầu trung tính biến chứng (giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc giảm bạch cầu trung tính nhiễm trùng). Cần phải theo dõi bệnh nhân sử dụng TAC chặt chẽ.

Đối với các bệnh nhân điều trị với docetaxel phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid (chế độ TAC = gồm 3 thuốc phối hợp: T = taxotere = docetaxel, A = adrimycin = doxorubicin, C = cytoxan = cyclophosphamid), giảm bạch cầu trung tính có sốt và/hoặc nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở tỷ lệ thấp khi bệnh nhân có phòng ngừa ban đầu với G-CSF. Cần phải xem xét việc phòng ngừa ban đầu bằng G-CSF ở các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bệnh ung thư vú với TAC để giảm thiểu rủi ro xảy ra giảm bạch cầu trung tính biến chứng (giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc giảm bạch cầu trung tính nhiễm trùng). Cần phải theo dõi bệnh nhân sử dụng TAC chặt chẽ.

Phản ứng quá mẫn

Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ đối với các phản ứng quá mẫn đặc biệt trong lần truyền thứ nhất và thứ hai. Các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra chỉ vài phút sau khi bắt đầu truyền docetaxel, do đó các phương tiện để điều trị tăng huyết áp và co thắt phế quản phải sẵn có. Nếu phản ứng quá mẫn xảy ra, một số triệu chứng nhẹ như các phản ứng ứng đỏ hoặc trên da tại chỗ không cần phải ngừng điều trị. Tuy vậy, có những phản ứng trầm trọng như tăng huyết áp nặng, co thắt phế quản hoặc phát mун/ban đỏ toàn thân cần phải ngừng ngay docetaxel và điều trị thích hợp. Những bệnh nhân đã có các phản ứng quá mẫn nặng, không được thử dùng lại docetaxel.

Phản ứng da

Đã phát hiện ban đỏ trên da tại chỗ của đầu chi (gan bàn tay, lòng bàn chân) kèm theo phù sau khi tróc vảy. Những triệu chứng nặng như phát ban sau đó tróc vảy dẫn đến gián đoạn hoặc ngừng điều trị với docetaxel cũng đã có báo cáo.

Giữ nước

Các bệnh nhân có hiện tượng giữ nước nặng như tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim và cổ trướng phải được theo dõi chặt chẽ.

Rối loạn hô hấp

Hội chứng hô hấp khó cấp tính, viêm phổi kẽ/viêm phổi, bệnh phổi kẽ, xơ hóa phổi và suy hô hấp đã được báo cáo và có thể liên quan đến tử vong. Các trường hợp viêm phổi do bức xạ đã được báo cáo ở các bệnh nhân được xạ trị đồng thời.

Nếu xảy ra các triệu chứng trên phổi mới hoặc xấu đi, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, tìm hiểu nhanh và điều trị thích hợp. Khuyến cáo tạm dừng điều trị với docetaxel cho đến khi có chẩn đoán. Sử dụng sớm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể giúp cải thiện tình trạng. Lợi ích của việc trở lại điều trị với docetaxel phải được đánh giá cẩn thận.

Bệnh nhân suy gan

Ở các bệnh nhân điều trị chỉ với docetaxel ở liều 100 mg/m², mức transaminase trong huyết thanh (ALT và/hoặc AST) lớn hơn 1,5 lần ULN, đồng thời nồng độ kiềm phosphatase lớn hơn 2,5 lần ULN, thì có rủi ro cao phát triển các phản ứng có hại nặng như tử vong do độc tính, bao gồm nhiễm trùng và chảy máu dạ dày ruột, có thể tử vong, giảm bạch cầu trung tính có sốt, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, viêm dạ dày và suy nhược. Do vậy, liều được khuyên của docetaxel trong các bệnh nhân này với phép thử chức năng gan được tăng cường (LFTs - elevated liver function tests) là 75 mg/m² và LFTs cần phải đo ở mức cơ bản và ở trước mỗi chu kỳ điều trị.

Đối với các bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh > ULN và/hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN đồng thời nồng độ men kiềm phosphatase > 6 lần ULN thì không khuyến cáo giảm liều mà phải ngưng dùng docetaxel, trừ khi có chỉ định nghiêm ngặt.

Khi phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil để điều trị các bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạ dày, nghiên cứu lâm sàng quyết định đã loại các bệnh nhân có ALT và/hoặc AST > 1,5 x ULN liên quan với men kiềm phosphatase > 2,5 x ULN, và bilirubin > 1 x ULN. Đối với những bệnh nhân này khuyến cáo giảm liều mà phải ngưng dùng docetaxel, trừ khi có chỉ định nghiêm ngặt. Không có dữ liệu ở các bệnh nhân suy gan điều trị với docetaxel phối hợp trong các chỉ định khác.

Bệnh nhân suy thận:

Chưa có dữ liệu về các bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng được điều trị với docetaxel.

Hệ thần kinh:

Xuất hiện độc tính thần kinh ngoại biên nặng cần phải được giảm liều.

Độc tính tim:

Đã quan sát thấy suy tim ở các bệnh nhân dùng docetaxel phối hợp với trastuzumab, đặc biệt sau hóa trị có anthracyclin (doxorubicin hoặc epirubicin). Suy tim có thể từ trung bình đến nặng và có thể gây tử vong.

Khi bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel phối hợp với trastuzumab, cần theo được đánh giá về tim cơ bản. Chức năng tim cần được theo dõi tiếp tục trong suốt điều trị (ví dụ như mỗi ba tháng) để giúp phát hiện các bệnh nhân có thể bị suy giảm chức năng tim.

Rối loạn về mắt:

Phù hoàng điểm (CMO – Cytoid macular oedema) đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị với docetaxel. Bệnh nhân thị lực giảm nên được kiểm tra về mắt toàn diện và kịp thời. Trong trường hợp chẩn đoán bị CMO, nên ngưng điều trị với docetaxel và bắt đầu chữa trị phù hợp.

Các vấn đề khác:

Biện pháp tránh thai phải dùng cho cả nam và nữ trong quá trình điều trị và cho nam tối thiểu là 6 tháng sau khi ngừng điều trị.

Các thận trọng bổ sung cho việc sử dụng thuốc trong điều trị hỗ trợ ung thư vú

Giảm bạch cầu trung tính biến chứng:

Đối với bệnh nhân đã trải qua giảm bạch cầu trung tính biến chứng (giảm bạch cầu trung tính kéo dài, giảm bạch cầu trung tính có sốt hoặc nhiễm trùng), phải xem xét dùng phòng ngừa với G-CSF và giảm liều.

Phản ứng dạ dày ruột:

Các triệu chứng như đau bụng sờm và mềm, sốt, tiêu chảy, có hoặc không có sự giảm bạch cầu trung tính có thể là các dấu hiệu độc cho dạ dày ruột trầm trọng, cần phải đánh giá và điều trị kịp thời.

Suy tim sung huyết:

Cần phải theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng của suy tim sung huyết trong quá trình điều trị và thời kỳ theo dõi tiếp theo. Ở bệnh nhân được điều trị theo chế độ TAC cho ung thư vú dương tính với u cứng, nguy cơ suy tim sung huyết cao hơn trong suốt năm đầu tiên sau điều trị.

Bệnh bạch cầu:

Ở các bệnh nhân điều trị với docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid (chế độ TAC), cần phải theo dõi huyết học vì nguy cơ loạn sản tủy hoặc ung thư tủy bị chậm.

Bệnh nhân có u độ 4+:

Vì lợi ích quan sát được ở bệnh nhân có u độ 4+ không có ý nghĩa thống kê về sự sống không mắc bệnh và sự sống nói chung, tỷ lệ lợi/hại khi điều trị với TAC trong các bệnh nhân có u độ 4+ không được chứng minh đầy đủ ở phân tích cuối cùng.

Bệnh nhân cao tuổi:

Dữ liệu về bệnh nhân > 70 tuổi được điều trị với docetaxel, phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid còn hạn chế.

Trong 333 bệnh nhân điều trị với docetaxel mỗi 3 tuần trong một nghiên cứu ung thư tuyến tiền liệt, có 209 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 68 bệnh nhân trên 75 tuổi. Ở các bệnh nhân điều trị với docetaxel mỗi 3 tuần, tỉ lệ thay đổi ở móng có liên quan xảy ra ở bệnh nhân > 65 tuổi cao hơn 10% so với bệnh nhân trẻ hơn. Tỉ lệ sốt, tiêu chảy, chán ăn và phù ngoại vi có liên quan xảy ra ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên cao hơn 10% so với bệnh nhân dưới 65 tuổi.

Trong số 300 bệnh nhân (221 bệnh nhân ở pha III của nghiên cứu và 79 bệnh nhân ở pha II của nghiên cứu) điều trị bằng docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong nghiên cứu ung thư dạ dày, có 74 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 4 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Tỉ lệ biến cố có hại nghiêm trọng ở bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với bệnh nhân trẻ hơn. Tỉ lệ các biến cố có hại sau (ở mọi mức độ): hôn mê, viêm miệng, nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên cao hơn 10% so với bệnh nhân trẻ hơn.

Bệnh nhân cao tuổi điều trị với TCF nên được theo dõi chặt chẽ.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có thông tin về sử dụng docetaxel trên phụ nữ có thai. Docetaxel đã cho thấy độc tính với phôi và bào thai thỏ và chuột cống; và làm giảm khả năng sinh sản trên chuột cống. Cũng như với các thuốc độc tế bào khác, docetaxel có thể gây hại cho bào thai khi phụ nữ có thai dùng thuốc này. Do đó, phụ nữ có thai không được dùng docetaxel trừ khi có chỉ định rõ ràng.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dùng docetaxel cần được tư vấn để tránh có thai, và thông báo cho bác sĩ ngay lập tức nếu có thai.

Phụ nữ cho con bú

Docetaxel là chất thâm dầu, nhưng không rõ nó có bài tiết vào sữa người hay không.

Vì tiềm năng phản ứng có hại cho trẻ đang bú, nên phải ngừng cho bú trong quá trình điều trị với docetaxel.

Tránh thai ở nam và nữ

Nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt điều trị.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, docetaxel có độc tính trên gen và có thể làm thay đổi khả năng sinh sản của nam giới. Vì thế, nam giới đang được điều trị bằng docetaxel được khuyên không nên làm có con trong và 6 tháng sau khi điều trị và tìm kiếm lời khuyên về việc bảo tồn tinh trùng trước khi điều trị.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy

Chế phẩm có chứa ethanol với hàm lượng 395mg/ml Docetaxel 20 và 1580mg/4ml Docetaxel 80. Đã có 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 tiêm docetaxel có thể gây tác động lên hệ thần kinh trung ương và cần cẩn nhắc khi kê đơn cho những bệnh nhân phải tránh hoặc hạn chế đưa ethanol vào cơ thể. Cẩn nhắc về hàm lượng ethanol trong chế phẩm như đã nêu trên tới khả năng lái xe và vận hành máy móc ngay sau khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC

Trên *in vitro* đã cho thấy chuyển hóa của docetaxel có thể bị thay đổi khi dùng đồng thời với các chất cảm ứng, ức chế hoặc được chuyển hóa (vì thế có thể ức chế enzym tương tranh) bởi cytochrome P450-3A như cyclosporine, terfenadine, ketoconazole, erythromycin và troleandomycin. Do đó, cần phải thận trọng khi cho bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc này vì có khả năng gây tương tác đáng kể.

Docetaxel gắn kết cao với protein (95%). Mặc dù tương tác có thể có trong cơ thể (*in vivo*) của docetaxel với các thuốc dùng đồng thời chưa được nghiên cứu chính thức, các tương tác trong phòng thí nghiệm (*in vitro*) với các chất gắn kết chặt với protein như erythromycin, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole và sodium valproate không ảnh hưởng đến sự gắn protein của docetaxel. Ngoài ra, dexamethason cũng không ảnh hưởng đến sự gắn protein của docetaxel. Docetaxel không làm ảnh hưởng sự gắn kết của digitoxin.

Được động học của docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid không bị ảnh hưởng khi dùng chung. Các dữ liệu còn hạn chế từ một nghiên cứu đơn không kiểm soát gợi ý đến tương tác giữa docetaxel và carboplatin. Khi được phối hợp với docetaxel, độ thanh thải của carboplatin cao hơn 50% so với giá trị được báo cáo trước đây của carboplatin đơn trị.

Được động học của docetaxel khi có sự hiện diện của prednison đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn. Docetaxel được chuyển hóa bởi CYP3A4 và prednison là chất cảm ứng CYP3A4. Chưa thấy có tác động có ý nghĩa thống kê của prednison trên được động học của docetaxel. Các ca lâm sàng phù hợp với sự gia tăng độc tính của docetaxel khi phối hợp với ritonavir đã được báo cáo. Cơ chế của tương tác này là do sự ức chế CYP3A4, là isoenzym chính liên quan đến chuyển hóa của docetaxel, bởi ritonavir. Dựa trên sự ngoại suy từ một nghiên cứu được động học với ketoconazole trên 7 bệnh nhân, cần xem xét giảm 50% liều docetaxel nếu bệnh nhân cần sử dụng đồng thời một chất ức chế CYP3A4 mạnh như các thuốc kháng nấm nhóm azole, ritonavir và một số macrolide (như clarithromycin, telithromycin).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt đặc tính an toàn của tất cả các chỉ định

Các phản ứng được coi là có thể, hoặc có khả năng liên quan đến việc dùng docetaxel đã quan sát được ở:

- 1312 và 121 bệnh nhân chỉ dùng docetaxel với liều tương ứng 100 mg/m² và 75 mg/m² một mình.
- 258 bệnh nhân dùng docetaxel phối hợp với doxorubicin.
- 406 bệnh nhân dùng docetaxel phối hợp với cisplatin.
- 92 bệnh nhân dùng docetaxel phối hợp với trastuzumab.
- 255 bệnh nhân dùng docetaxel phối hợp với capecitabin.

- 332 bệnh nhân dùng docetaxel phối hợp với prednison hoặc prednisolon (điều trị lâm sàng các phản ứng có hại xuất hiện là quan trọng).
- 1276 bệnh nhân (744 và 532 trong nghiên cứu TAX 316 và GEICAM 9805 tương ứng) dùng docetaxel phối hợp với doxirubicin và cyclophosphamid (điều trị lâm sàng các phản ứng có hại xuất hiện là quan trọng).
- 300 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày (221 bệnh nhân trong pha III và 79 bệnh nhân trong pha II của nghiên cứu) dùng docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (điều trị lâm sàng các phản ứng có hại xuất hiện là quan trọng).
- 174 và 251 bệnh nhân ung thư đầu và cổ dùng docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (điều trị lâm sàng các phản ứng có hại xuất hiện là quan trọng).

Những phản ứng này đã được mô tả bằng Tiêu chí độc tính chung của NCI (NCI= National Cancer Institute) (độ 3 = G3; độ 3-4 = G3/4; độ 4= G4), các thuật ngữ COSTART (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) và MedDRA (= Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Tần số gặp được xác định như sau:

Rất thường gặp: $\geq 1/10$; thường gặp: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$; ít gặp: $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$; hiếm: $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$; rất hiếm: $< 1/10.000$, không rõ: không lượng giá được theo dữ liệu hiện có.

Trong mỗi nhóm tần số các phản ứng có hại được biểu thị theo mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các phản ứng có hại thường gặp nhất của docetaxel khi dùng một mình được báo cáo là: giảm bạch cầu trung tính (phản ứng này có thể phục hồi được và không tích lũy; ngày trung vị đến thấp nhất là 7 ngày và khoảng thời gian trung vị của sự giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 tế bào/ mm^3) là 7 ngày, thiếu máu, rụng tóc, buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, tiêu chảy và suy nhược. Mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại của docetaxel có thể tăng lên nếu dùng phối hợp với các thuốc hóa trị khác.

Khi phối hợp với trastuzumab, các phản ứng có hại (mọi mức độ) được báo cáo bị chậm lại $\geq 10\%$. Tỷ lệ biến cố có hại nặng (SAE=Serious Adverse Event) tăng (40% so với 31%) và độ 4 của biến cố có hại (AE= Adverse Event) (34% so với 23%) khi phối hợp với trastuzumab so với khi chỉ dùng docetaxel đơn trị.

Khi phối hợp với capecitabin, các phản ứng không mong muốn liên quan đến điều trị thường gặp nhất ($\geq 5\%$) được báo cáo trong nghiên cứu pha III ở các bệnh nhân bị ung thư vú thất bại với anthracyclin.

Những phản ứng không mong muốn sau đây thường gặp với docetaxel:

Rối loạn hệ miễn dịch:

Những phản ứng quá mẫn nói chung xảy ra trong vài phút sau khi bắt đầu truyền docetaxel và thường là từ nhẹ đến vừa. Những triệu chứng được báo cáo rất thường gặp là bừng đỏ, phát ban có hoặc không có ngứa, thắt ngực, đau lưng, khó thở, sốt và ớn lạnh. Những phản ứng nghiêm trọng được đặc trưng bởi tăng huyết áp, và/hoặc co thắt phế quản hoặc nổi mụn và ban đỏ toàn thân.

Rối loạn hệ thần kinh:

Khi phát triển độc tính ngoại biên trầm trọng thì cần phải giảm liều. Những dấu hiệu cảm giác thần kinh từ nhẹ đến vừa được đặc trưng bởi dị cảm, rối loạn cảm nhận, hoặc đau rát. Các biến cố về thần kinh vận động chủ yếu được đặc trưng bởi sự suy yếu.

Rối loạn da và mô dưới da:

Những phản ứng trên da có thể phục hồi nói chung từ nhẹ đến vừa. Các phản ứng được đặc trưng bởi phát ban bao gồm phát ban tại chỗ, chủ yếu là ở chân và tay (bao gồm hội chứng tay chân nặng), nhưng cũng có trên cánh tay, mặt hoặc ngực, và thường kèm theo ngứa. Phát ban nói chung xuất hiện trong vòng 1 tuần sau khi truyền docetaxel. Ít gặp hơn, những triệu chứng nặng như phát ban sau đó bong vảy, một số ít dẫn đến gián đoạn hoặc ngừng điều trị với docetaxel đã được báo cáo. Rối loạn móng nặng được đặc trưng bởi giảm hoặc tăng sắc tố, đôi khi đau và bong móng.

Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc: Những phản ứng tại chỗ do tiêm truyền nói chung là nhẹ, gồm có tăng sắc tố, viêm, đỏ hoặc khô da, viêm tĩnh mạch hoặc thoát mạch và sưng tĩnh mạch. Sự giữ nước bao gồm các hiện tượng như phù ngoại biên, và ít gặp hơn là tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, cổ trướng và tăng cân. Phù ngoại biên thường bắt đầu từ chi dưới và có thể phù toàn thân với tăng cân 3 kg hoặc hơn. Sự giữ nước là tích lũy khi mắc phải và nặng.

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú điều trị bằng một mình docetaxel liều 100 mg/m²:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Những phản ứng có hại rất thường gặp	Những phản ứng có hại thường gặp	Những phản ứng có hại ít gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 5,7%; bao gồm nhiễm khuẩn và viêm phổi, tử vong 1,7%)	Nhiễm khuẩn liên quan đến giảm bạch cầu trung tính G4 (G3/4: 4,6%)	
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 76,4%); Thiếu máu (G3/4: 8,9%); Giảm bạch cầu trung tính có sót	Giảm tiểu cầu (G4: 0,2%)	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Tính quá mẫn (G3/4: 5,3%)		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn		
Rối loạn thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 1%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 4%); Loạn vị giác (nặng: 0,07%)		
Rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 0,7%);	Suy tim
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp Tăng huyết áp Chảy máu	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở (nặng: 2,7%)		
Rối loạn dạ dày ruột	Viêm dạ dày (G3/4: 5,3%); Tiêu chảy (G3/4: 4%); Buồn nôn (G3/4: 4%); Nôn (G3/4: 3%)	Táo bón (nặng: 0,2%); Đau bụng (nặng: 1%); Xuất huyết dạ dày ruột (nặng: 0,3%)	Viêm thực quản (nặng: 0,4%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc; Phản ứng da (G3/4: 5,9%); Rối loạn móng (nặng: 2,6%)		
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết	Đau cơ (nặng: 1,4%)	Đau khớp	
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Giữ nước (nặng: 6,5%); Suy nhược (nặng: 11,2%); Đau	Phản ứng tại chỗ truyền; Đau ngực không phải do tim (nặng: 0,4%)	
Các điều tra		Tăng bilirubin máu độ G3/4 (<	

		0,5%); Tăng men kiềm phosphatase độ G3/4 (< 4%); Tăng AST độ G3/4 (< 3%); Tăng ALT: G3/4 (< 2%)	
--	--	---	--

* *Ghi chú:* MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities = Từ điển Y khoa dùng cho các hoạt động điều hành, được sử dụng ở Mỹ, Châu Âu và Nhật Bản.

Rối loạn hệ thống máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: chảy máu có liên quan với giảm tiểu cầu độ 3/4.

Rối loạn hệ thần kinh:

Dữ liệu hồi cứu cho thấy đã có là khoảng 35,3% bệnh nhân phát triển độc tính thần kinh sau điều trị với docetaxel ở liều 100 mg/m² dùng một mình. Các hiện tượng phục hồi tự phát sau 3 tháng.

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hiếm: một trường hợp rụng tóc không phục hồi cho đến kết thúc nghiên cứu, 73% những phản ứng trên da phục hồi được sau 21 ngày.

Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc:

Liều tích lũy trung vị để ngừng điều trị là hơn 1.000 mg/m² và thời gian trung vị để giữ nước phục hồi được là 16,4 tuần (trong khoảng từ 0 đến 42 tuần). Khởi phát các tác hại giữ nước vừa và nặng bị chậm lại (liều tích lũy trung vị 818,9 mg/m²) ở các bệnh nhân có dùng tiền thuốc khi truyền so với bệnh nhân không dùng (liều tích lũy trung vị 489,7 mg/m²); tuy vậy, điều được báo cáo ở một số bệnh nhân trong các đợt điều trị sớm.

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú chỉ được điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m²:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 5%);	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 54,2%); Thiểu máu: (G3/4: 10,8%); Giảm tiểu cầu (G4: 1,7%)	Giảm bạch cầu trung tính có sót
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (không nặng)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 0,8%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 2,5%)
Rối loạn tim		Loạn nhịp (không nặng)
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 3,3%); Viêm dạ dày (G3/4: 1,7%); Nôn (G3/4: 0,8%); Tiêu chảy (G3/4: 1,7%)	Táo bón
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc Phản ứng da (G3/4: 0,8%)	Rối loạn móng (nặng: 0,8%)
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết		Đau cơ
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Suy nhược (nặng: 12,4%); Giữ nước (nặng: 0,8%); Đau	

Điều tra	Tăng bilirubin máu độ G3/4 (< 2%)
----------	-----------------------------------

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp với doxorubicin:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp	Phản ứng có hại ít gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G4: 7,8%)		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 91,7%) Thiểu máu (G3/4: 9,4%) Giảm bạch cầu trung tính có sốt Giảm tiểu cầu (G4: 0,8%)		
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (G3/4: 1,2%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3: 0,4%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn tim		Suy tim Loạn nhịp (không nặng)	
Rối loạn mạch			Hạ huyết áp
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 5%) Viêm dạ dày (G3/4: 7,8%) Tiêu chảy (G3/4: 6,2%) Nôn (G3/4: 5%) Táo bón		
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc Rối loạn móng (nặng: 0,4%) Phản ứng da (không nặng)		
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết		Đau cơ	
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Suy nhược (nặng: 8,1%) Giữ nước (nặng: 1,2%) Đau	Phản ứng vị trí tiêm thuốc	
Điều tra		Tăng bilirubin máu G3/4 (< 2,5%) Tăng men kiềm phosphatase trong máu độ G3/4 (< 2,5%)	Tăng AST độ G3/4 (< 1%); Tăng ALT độ G3/4 (< 1%)

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp với cisplatin:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp	Phản ứng có hại ít gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 5,7%)		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 51,5%) Thiểu máu (G3/4: 6,9%) Giảm tiểu cầu (G4: 0,5%)	Giảm tiểu cầu trung tính có sốt	
Rối loạn hệ miễn dịch	Tính quá mẫn (G3/4: 2,5%)		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn		
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3: 3,7%) Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 2%)		
Rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 0,7%)	Suy tim
Rối loạn mạch		Giảm huyết áp (G3/4: 0,7%)	
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 9,6%) Nôn (G3/4: 7,6%) Tiêu chảy (G3/4: 6,4%) Viêm miệng (G3/4: 2%)	Táo bón	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc Rối loạn móng (nặng: 0,7%) Phản ứng da (G3/4: 0,2%)		
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết	Đau cơ (nặng: 0,5%)		
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Suy nhược (nặng: 9,9%) Giữ nước (nặng: 0,7%) Sốt (G3/4: 1,2%)	Phản ứng tại chỗ truyền; Đau	
Điều tra		Tăng bilirubin (G3/4: 2,1%) Tăng ALT (G3/4: 1,3%)	Tăng AST (G3/4: 0,5%) Tăng men kiềm phosphatase (G3/4: 0,3%)

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú điều trị bằng docetaxel liều 100 mg/m² phối hợp với trastuzumab:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 32%) Giảm bạch cầu trung tính có sốt (bao gồm giảm	

	bạch cầu trung tính liên quan đến sốt và sử dụng kháng sinh) hoặc nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	***
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	Cảm giác bất thường của da, đau đầu, loạn vị giác, ít cảm giác	
Rối loạn mắt	Tăng chảy nước mắt, viêm kết mạc	
Rối loạn tim		Suy tim
Rối loạn mạch	Phù bạch huyết	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam, đau họng thanh quản, viêm mũi họng, khó thở, ho, chảy mũi	
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, táo bón, viêm miệng, khó tiêu, đau bụng	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc, ban đỏ, phát ban nổi mụn, rối loạn móng	
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết	Đau cơ, đau khớp, đau đầu chi, đau xương, đau lưng	
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Suy nhược, phù ngoại vi, sốt, mệt mỏi, viêm màng nhầy, đau, bệnh như cúm, đau ngực, ớn lạnh	Trạng thái hôn mê
Điều tra	Tăng cân	

Mô tả một số phản ứng có hại chọn lọc ở bệnh ung thư vú điều trị bằng docetaxel liều 100 mg/m² phối hợp với trastuzumab:

Rối loạn hệ thống máu và hệ bạch huyết:

Rất thường gặp: độc tính huyết học tăng lên ở các bệnh nhân dùng trastuzumab và docetaxel, so với docetaxel dùng một mình (Giảm bạch cầu trung tính độ 3/4 32% so với 22%, dùng tiêu chí đánh giá của Viện Ung thư quốc gia Mỹ). Lưu ý rằng điều này có thể bị đánh giá thấp vì chỉ dùng docetaxel một mình ở liều 100 mg/m² đã biết là dẫn đến giảm bạch cầu trung tính trong 97% số bệnh nhân, 76% mức độ 4, dựa trên số đếm công thức máu thấp nhất. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính có sốt/ nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính cũng tăng lên trong số các bệnh nhân điều trị với Herceptin và docetaxel (23% so với 17% số bệnh nhân điều trị chỉ với một mình docetaxel).

Rối loạn tim :

Triệu chứng suy tim được báo cáo là 2,2% số bệnh nhân được điều trị với docetaxel và trastuzumab so với 0% các bệnh nhân chỉ điều trị với docetaxel một mình. Bên điều trị với docetaxel và trastuzumab là 64% có điều trị hỗ trợ trước với anthracycline, so với 55% bên điều trị chỉ với docetaxel.

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp với capecitabine:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng		Nhiễm nấm candida ở miệng (G3/4: < 1%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 63%) Thiểu máu (G3/4: 10%)	Giảm tiểu cầu (G3/4: 3%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 1%); Giảm ngon miệng	Mất nước (G3/4: 2%)
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác (G3/4: < 1%) Cảm giác bất thường của da	Chóng mặt, đau đầu (G3/4: < 1%)



	(G3/4: < 1%)	Bệnh thần kinh ngoại biên
Rối loạn mắt	Tăng chảy nước mắt	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Đau họng thanh quản (G3/4: 2%)	Khó thở (G3/4: 1%); Ho (G3/4: < 1%); Chảy máu cam (G3/4: < 1%)
Rối loạn dạ dày ruột	Viêm miệng (G3/4: 18%); Tiêu chảy (G3/4: 14%); Buồn nôn (G3/4: 6%); Nôn (G3/4: 4%); Táo bón (G3/4: 1%); Đau bụng (G3/4: 2%); Khó tiêu	Đau bụng trên; Khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da	Hội chứng tay chân (G3/4: 24%); Rụng tóc (G3/4: 6%); Rối loạn móng (G3/4: 2%)	Viêm da; Phát ban đỏ (G3/4: < 1%); Biến màu móng; Bong móng (G3/4: 1%)
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết	Đau cơ (G3/4: 2%); Đau khớp (G3/4: 1%)	Đau đầu chi (G3/4: < 1%); Đau lưng (G3/4: 1%)
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Suy nhược (G3/4: 3%); Sốt (G3/4: 1%); Yếu mệt (G3/4: 5%); Phù ngoại biên (G3/4: 1%)	Trạng thái hôn mê; Đau
Điều tra		Giảm cân; Tăng bilirubin máu (G3/4: 9%)

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư vú điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp với prednison hoặc prednisolon:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 3,3%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 32%); Thiểu máu (G3/4: 4,9%)	Giảm tiểu cầu (G3/4: 0,6%); Giảm bạch cầu trung tính có sốt
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (G3/4: 0,6%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 1,2%); Loạn vị giác (G3/4: 0%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0%)
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt (G3/4: 0,6%)
Rối loạn tim		Chức năng tâm thắt trái giảm (G3/4: 0,3%)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Chảy máu cam (G3/4: 0%); Khó thở (G3/4: 0,6%); Ho (G3/4: 0%)
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 2,4%); Tiêu chảy (G3/4: 1,2%); Viêm miệng/Viêm họng (G3/4: 0,9%); Nôn (G3/4: 1,2%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc;	Phát ban tróc vảy (G3/4: 0,3%);

	Rối loạn móng (không nặng)	
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,3%); Đau khớp (G3/4: 0,3%)
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Yếu mệt (G3/4: 3,9%); Giữ nước (nặng: 0,6%)	

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại trong điều trị hỗ trợ với docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid ở các bệnh nhân ung thư vú có u dương tính (TAX 316) và u âm tính (GEICAM 9805) – dữ liệu gộp:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp	Phản ứng có hại ít gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 2,4%); Nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 2,6%)		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiểu máu (G3/4: 3%); Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 59,2%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 1,6%); Giảm bạch cầu trung tính có sốt (G3/4: không có dữ liệu)		
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 1,5%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Rối loạn vị giác (G3/4: 0,6%); Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: < 0,1%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0%)	Bất tỉnh (G3/4: 0%); Độc tính thần kinh (G3/4: 0%); Buồn ngủ (G3/4: 0%)
Rối loạn mắt	Viêm kết mạc (G3/4: < 0,1%)	Tăng chảy nước mắt (G3/4: < 0,1%)	
Rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 0,2%)	
Rối loạn mạch	Đỏ bừng mặt (G3/4: 0,5%)	Giảm huyết áp (G3/4: 0%); Viêm tĩnh mạch (G3/4: 0%)	Phù bạch huyết (G3/4: 0%)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Ho (G3/4: 0%)	
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 5,0%); Viêm miệng (G3/4: 6,0%); Nôn (G3/4: 4,2%); Tiêu chảy (G3/4: 3,4%); Táo bón (G3/4: 0,5%)	Đau bụng (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: < 0,1%); Rối loạn da (G3/4: 0,6%); Rối loạn móng (G3/4: 0,4%);		
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết	Đau cơ (G3/4: 0,7%); Đau khớp (G3/4: 0,2%)		
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú	Mất kinh (G3/4: không có dữ liệu)		

Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Suy nhược (G3/4: 10,0%); Sốt (G3/4: không có dữ liệu); Phù ngoại biên (G3/4: 0,2%)		
Điều tra		Tăng cân (G3/4: 0%); Giảm cân (G3/4: 0,2%)	

Mô tả một số phản ứng có hại chọn lọc trong trị liệu hỗ trợ với docetaxel 75 mg/m² phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid ở các bệnh nhân ung thư vú có u dương tính (TAX 316) và u âm tính (GEICAM 9805):

Rối loạn hệ thần kinh:

Đã quan sát thấy bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên xuất hiện trong quá trình theo dõi ở 10 người trong số 84 bệnh nhân tại giai đoạn cuối của hóa trị trong nghiên cứu ung thư vú có u dương tính (TAX316).

Rối loạn tim:

Trong nghiên cứu TAX316, 26 bệnh nhân (3,5%) ở nhánh TAC và 17 bệnh nhân (2,3%) ở nhánh FAC (chế độ FAC gồm 3 thuốc phối hợp: F = fluorouracil, A = adrimycin = doxorubicin, C = cytoxan = cyclophosphamid) bị suy tim sung huyết. Tất cả trừ một bệnh nhân ở mỗi nhánh được chẩn đoán suy tim sung huyết trên 30 ngày sau thời gian điều trị. 2 bệnh nhân ở nhánh TAC và 4 bệnh nhân ở nhánh FAC tử vong vì suy tim.

Rối loạn da và tổ chức dưới da:

Trong nghiên cứu TAX316, rụng tóc dai dẳng trong thời gian theo dõi sau giai đoạn cuối của hóa trị đã được báo cáo ở 687 bệnh nhân dùng TAC và 645 bệnh nhân dùng FAC.

Tại cuối thời gian theo dõi, đã quan sát thấy rụng tóc xảy ra ở 29 bệnh nhân dùng TAC (4,2%) và 16 bệnh nhân dùng FAC (2,4%).

Rối loạn hệ thống sinh sản và vú:

Mất kinh được quan sát thấy đang xảy ra trong quá trình theo dõi ở 121 bệnh nhân trong số 202 bệnh nhân bị mất kinh ở giai đoạn cuối của hóa trị trong nghiên cứu TAX316.

Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc:

Trong nghiên cứu TAX316, phù ngoại vi được quan sát thấy đang xảy ra ở 19 trên 119 bệnh nhân phù ngoại vi ở nhánh TAC và 4 trên 23 bệnh nhân phù ngoại vi ở nhánh FAC.

Trong nghiên cứu GEICAM 9805, phù hệ bạch huyết được quan sát thấy đang xảy ra ở 4 trên 5 bệnh nhân phù hệ bạch huyết tại giai đoạn cuối của hóa trị.

Bệnh bạch cầu cấp/hội chứng loạn sản tuy:

Sau 10 năm theo dõi trong nghiên cứu TAX316, bệnh bạch cầu cấp được báo cáo ở 4 trong số 744 bệnh nhân dùng TAX và 1 trong số 736 bệnh nhân dùng FAC. Hội chứng loạn sản tuy được báo cáo ở 2 trong số 744 bệnh nhân dùng TAX và 1 trong số 736 bệnh nhân dùng FAC.

Tại thời gian trung vị theo dõi 77 tháng, ung thư bạch cầu cấp đã xảy ra ở 1 trong 532 bệnh nhân (0,2%) được điều trị bằng docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid trong nghiên cứu GEICAM 9805. Không có trường hợp nào được báo cáo trong số các bệnh nhân điều trị với fluorouracil, doxorubicin và cyclophosphamid. Không có bệnh nhân nào được chẩn đoán mắc hội chứng loạn sản tuy trong cả hai nhóm.

Biến chứng giảm bạch cầu trung tính

Bảng dưới đây cho thấy tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 4, giảm bạch cầu trung tính có sốt và nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính giảm ở các bệnh nhân nhận được điều trị phòng ngừa ban đầu với G-CSF sau khi tuân theo nghiên cứu TAC-GEICAM.

Biến chứng giảm bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân dùng TAC có hoặc không có phòng ngừa với G-CSF (GEICAM 9805):

	Không phòng ngừa ban đầu với G-CSF (n = 111) n (%)	Có phòng ngừa ban đầu với G-CSF (n = 421) n (%)
Giảm bạch cầu trung tính độ 4	104 (93,7)	135 (32,1)
Giảm bạch cầu trung tính có sót	28 (25,2)	23 (5,5)
Nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính	14 (12,6)	21 (5,0)
Nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính (độ 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư biểu mô dạ dày điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp cisplatin và 5-fluorouracil:

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn giảm bạch cầu; Nhiễm khuẩn (G3/4: 11,7%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiểu máu (G3/4: 20,9%); Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 83,2%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 8,8%); Giảm bạch cầu trung tính có sót	
Rối loạn hệ miễn dịch	Tính quá mẫn (G3/4: 1,7%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 11,7%)	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 8,7%)	Hoa mắt, chóng mặt (G3/4: 2,3%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 1,3%)
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt (G3/4: 0%)
Rối loạn tai và mề đay		Giảm thính lực (G3/4: 0%)
Rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 1,0%)
Rối loạn dạ dày ruột	Tiêu chảy (G3/4: 19,7%); Buồn nôn (G3/4: 16%); Viêm miệng (G3/4: 23,7%); Nôn (G3/4: 14,3%)	Táo bón(G3/4: 1,0%); Đau dạ dày ruột (G3/4: 1,0%); Viêm thực quản/nuốt khó/nuốt đau(G3/4: 0,7%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 4,0%)	Ban ngứa (G3/4: 0,7%); Rối loạn móng (G3/4: 0,7%); Tróc mảng da (G3/4: 0%)
Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Tình trạng hôn mê (G3/4: 19,0%); Sốt (G3/4: 2,3%); Giữ nước (nặng - đe dọa tính mạng: 1%)	

Mô tả phản ứng có hại chọn lọc ở bệnh ung thư biểu mô dạ dày điều trị bằng docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp cisplatin và 5-fluorouracil:

Rối loạn hệ thống máu và hệ bạch huyết:

Sự giảm bạch cầu trung tính có sót và nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 17,2% và 13,5% bệnh nhân, không kể có hay không có phòng ngừa G-CSF. G-CSF đã được dùng để phòng ngừa lần thứ hai trong 19,3% số bệnh nhân (10,7% của các chu kỳ). Giảm bạch cầu trung tính có sót xảy ra ở 12,1% và giảm bạch cầu trung tính nhiễm khuẩn ở 3,4% số bệnh nhân có dự phòng với G-CSF, và theo thứ tự đó là 15,6% và 12,9% trong số bệnh nhân không được dự phòng với G-CSF.

M
Bảng sau liệt kê các phản ứng có hại ở bệnh ung thư đầu và cổ điều trị với docetaxel liều 75 mg/m² phối hợp cisplatin và 5-fluorouracil:

- **Hóa trị rời xa trị (TAX 323)**

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp	Phản ứng có hại ít gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 6,3%); Nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính		
Tán sản lành tính, ác tính, và không xác định (bao gồm nang và polyp)		Đau ung thư (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 76,3%) Thiểu máu (G3/4: 9,2%) Giảm tiểu cầu (G3/4: 5,2%)	Giảm bạch cầu trung tính có sót	
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (không nặng)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 0,6%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác/loạn mùi; Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 0,6%)	Hoa mắt, chóng mặt	
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt; Viêm kết mạc	
Rối loạn tai và mề đay		Giảm thính lực	
Rối loạn tim		Thiểu máu cơ tim (G3/4: 1,7%)	Loạn nhịp (G3/4: 0,6%)
Rối loạn mạch		Rối loạn tĩnh mạch (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 0,6%) Viêm miệng (G3/4: 4,0%) Tiêu chảy (G3/4: 2,9%); Nôn (G3/4: 0,6%)	Táo bón; Viêm thực quản/khổ nuốt/nuốt đau (G3/4: 0,6%); Đau bụng; Khó tiêu; Chảy máu dạ dày ruột (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 10,9%)	Phát ban ngứa; Khô da; Tróc vảy da (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,6%)	

Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc	Trạng thái hôn mê (G3/4: 3,4%); Sốt (G3/4: 0,6%); Giữ nước ; Phù		
Điều tra		Tăng cân	

o **Hóa trị rối loạn xạ trị (TAX 324)**

Phân loại cơ quan theo MedDRA	Phản ứng có hại rất thường gặp	Phản ứng có hại thường gặp	Phản ứng có hại ít gặp
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 3,6%);	Nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính	
Tâm sản lành tính, ác tính, và không xác định (bao gồm nang và polyp)		Đau ưng thư (G3/4: 1,2%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 83,5%) Thiểu máu (G3/4: 12,4%) Giảm tiểu cầu (G3/4: 4,0%) Giảm bạch cầu trung tính có sốt		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 12,0%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác/loạn mùi (G3/4: 0,4%); Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 1,2%)	Hoa mắt, chóng mặt (G3/4: 2%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt	Viêm kết mạc
Rối loạn tai và mè điao	Giảm thính lực (G3/4: 1,2%)		
Rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 2,0%)	Thiểu máu cơ tim
Rối loạn mạch			Rối loạn tĩnh mạch
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 13,9%) Viêm dạ dày (G3/4: 20,7%) Nôn (G3/4: 8,4%) Tiêu chảy (G3/4: 6,8%) Viêm thực quản/khổ nuốt/nuốt đau (G3/4: 12,0%) Táo bón (G3/4: 0,4%)	Khó tiêu (G3/4: 0,8%); Đau dạ dày ruột (G3/4: 1,2%); Chảy máu dạ dày ruột (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 4,0%) Phát ban ngứa	Khô da; Bong vảy	
Rối loạn hệ cơ xương và tổ chức liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn toàn thân và vị trí	Trạng thái hôn mê (G3/4: 4,0%)		

dùng thuốc	Sốt (G3/4: 3,6%); Giữ nước (G3/4: 1,2%) Phù (G3/4: 1,2%)		
Điều tra	Giảm cân		Tăng cân

Kinh nghiệm sau lưu hành:

U lèn tinh, ác tính, và không đặc trưng (bao gồm nang và polyp):

Rất hiếm các trường hợp ung thư tuy cấp và hội chứng loạn sản tuy liên quan đến docetaxel dùng phối hợp với các chất hóa trị liệu khác và/hoặc xạ trị được báo cáo.

Rối loạn hệ thống máu và hệ bạch huyết:

Úc chế tuy xương và các phản ứng có hại cho máu khác đã được báo cáo. Đóng máu nội mạch phát tán thường liên quan đến nhiễm khuẩn hoặc suy đa cơ quan đã được báo cáo.

Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Một số trường hợp sốc phản vệ, đôi khi tử vong đã được báo cáo.

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất hiếm các trường hợp co giật, mất ý thức tạm thời được báo cáo liên quan đến việc sử dụng docetaxel. Những phản ứng này đôi khi xuất hiện trong quá trình truyền thuốc.

Rối loạn mắt:

Rất hiếm các trường hợp rối loạn nhìn thoáng qua (chớp, sáng lóa, điểm mù) xảy ra điển hình trong quá trình truyền thuốc và và liên quan đến các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Những phản ứng này phục hồi được khi ngừng truyền thuốc. Hiếm gặp các trường hợp chảy nước mắt kèm hoặc không kèm viêm kết mạc, cũng như các trường hợp tắc tuyến lệ dẫn đến chảy nước mắt quá mức. Các trường hợp phù hoàng điểm đã được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị với docetaxel.

Rối loạn tai và mề đay:

Rất hiếm trường hợp gây độc tính cho tai, giảm thính giác và/hoặc điếc được báo cáo.

Rối loạn tim:

Hiếm các trường hợp nhồi máu cơ tim được báo cáo.

Rối loạn mạch:

Các hiện tượng huyết khối tắc mạch hiếm khi có báo cáo.

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất:

Hội chứng suy kiệt hô hấp cấp, viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, xơ hóa phổi và suy hô hấp thịnh thoảng gây tử vong hiếm khi có báo cáo. Những trường hợp viêm phổi do phỏng xạ đã được báo cáo trong các bệnh nhân tiếp nhận xạ trị đồng thời.

Rối loạn da dà dày ruột:

Hiếm khi xảy ra mất nước như là hậu quả của phản ứng dạ dày ruột, thủng dạ dày, thiếu máu viêm ruột kêt, viêm ruột kêt và viêm ruột non kêt được báo cáo. Hiếm trường hợp tắc ruột xảy ra.

Rối loạn gan mật:

Hiếm gặp trường hợp viêm gan, đôi khi có tử vong, chủ yếu ở các bệnh nhân đã có rối loạn gan tồn tại từ trước được báo cáo.

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hiếm các trường hợp ban đỏ lupus da và ban bóng rộp như ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì do độc tính đã được báo cáo liên quan đến docetaxel. Trong một số trường hợp các yếu tố đồng thời có thể đã tạo ra các hiệu ứng này. Các thay đổi giống như xơ hóa da thường xảy ra trước bởi phù bạch huyết ngoại biên đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng docetaxel. Các trường hợp rụng tóc dai dẳng đã được báo cáo.

Rối loạn thận và tiết niệu

Giảm chức năng thận và suy thận đã được báo cáo. Khoảng 20% các trường hợp này không có các yếu tố nguy cơ suy thận cấp như dùng đồng thời các thuốc gây độc thận hoặc rối loạn hệ tiêu hóa.

Rối loạn toàn thân và vị trí dùng thuốc: Hiếm có hiện tượng thu hồi bức xạ được báo cáo. Sự giữ nước không đi kèm bởi những hồi thiểu niệu hoặc hạ huyết áp cấp tính. Sự mất nước và phù phổi hiếm khi được báo cáo.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Các trường hợp giảm natri huyết đã được báo cáo, hầu hết có liên quan đến sự mất nước, nôn ói và viêm phổi.

Thông báo cho Bác sĩ của bạn bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải liên quan tới việc sử dụng thuốc.

[Signature]

QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ QUÁ LIỀU

Có vài báo cáo về sự quá liều. Không có chất giải độc đặc hiệu cho quá liều docetaxel. Trong trường hợp quá liều, cần giữ bệnh nhân ở một đơn vị chuyên biệt và phải theo dõi chặt chẽ các chức năng sống. Trong các trường hợp quá liều các phản ứng có hại có thể tăng nặng. Các biến chứng chính cần dự báo của quá liều bao gồm kìm hãm tủy xương, độc tính thận kinh ngoại biên, và viêm màng nhày. Bệnh nhân cần phải được điều trị G-CSF càng sớm càng tốt sau khi phát hiện quá liều. Các biện pháp chữa triệu chứng thích hợp cần thực hiện nếu cần thiết.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

TÊN & ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Formulation Unit -VII, Plot No. P1 to P9, Phase – III, VSEZ,
Duvvada, Visakhapatnam District - 530046,
Andhra Pradesh, Ấn Độ.

Đại diện cơ sở đăng ký:

(Ký tên, đóng dấu)

[Signature]



Họ tên: Kailash Uday Patki

Chức danh: Trưởng VPĐD tại Việt Nam

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

[Signature]