

212/98

BSD

26063



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 19 / 9 / 2017



ONCO-TAIN™
Concentrated solution for
solution for infusion

ANZATAX™
Paclitaxel 150mg/25ml



PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

ANZATAX™
Paclitaxel 150mg/25ml



Rx Thuốc bán theo đơn
ANZATAX 150mg/25ml
Mỗi lọ 25ml dung dịch đậm đặc
pha dung dịch tiêm truyền tĩnh
mạch chứa 150mg Paclitaxel.
Hộp 1 lọ 25ml. Bảo quản ở nhiệt
độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Số lô SX, NSX, HD: xin xem
(B), DOM, EXP trên bao bì.
Ngày hết hạn là ngày cuối cùng
của tháng hết hạn in trên bao bì.
Sản xuất tại Úc bởi
Hospira Australia Pty Ltd.
1-5, 7-23, 25-39 Lexia Place
Mulgrave VIC 3170, Australia.

Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng
trước khi dùng
Chỉ định, liều dùng, cách dùng,
chống chỉ định và các thông tin
khác: Để nghị xem trong tờ
hướng dẫn sử dụng kèm theo.
SĐK: XXXX
DNKK: XXXX

Caution: Cytotoxic Agent

Concentrated solution for
solution for infusion
Box of 1 vial 25ml
For intravenous use only
Do not administer undiluted

ONCO-TAIN™
Cytotoxic

Hospira Australia Pty Ltd
1-5, 7-23 and 25-39
Lexia Place Mulgrave VIC
3170 Australia

READ THE PACKAGE INSERT
CAREFULLY BEFORE USE
Store below 30°C, protect
from light.
Indications, Dosage and
administration,
contraindications and other
information: Please refer to the
package insert.

(B)
DOM
EXP

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

ANZATAX™
Paclitaxel 150mg/25ml

Concentrated solution for solution for infusion
ONCO-TAIN™ Cytotoxic 
For IV use only
Do not administer undiluted

 (B) 9
DCM EXP

Hospira Australia Pty Ltd
Australia
1 vial 25ml



ANZATAX™



Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC

- ANZATAX 30MG/5ML
- ANZATAX 100MG/16,7ML
- ANZATAX 150MG/25ML
- ANZATAX 300MG/50ML

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

1 ml dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền chứa 6 mg paclitaxel.

- Mỗi lọ 5 ml chứa 30 mg paclitaxel.
- Mỗi lọ 16,7 ml chứa 100 mg paclitaxel.
- Mỗi lọ 25 ml chứa 150 mg paclitaxel.
- Mỗi lọ 50 ml chứa 300 mg paclitaxel.

3. BÀO CHẾ

Dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Ung thư buồng trứng:

Điều trị hóa trị đầu tay cho ung thư buồng trứng, paclitaxel được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân bị bệnh tiến triển hoặc tồn lưu tế bào ác tính (> 1cm) sau thủ thuật phẫu thuật ban đầu, kết hợp với cisplatin.

Trong điều trị hóa trị thay thế của ung thư buồng trứng, paclitaxel được chỉ định điều trị ung thư di căn buồng trứng sau khi phác đồ điều trị bằng các thuốc platinum thất bại

Ung thư vú:

Trong điều trị hỗ trợ, paclitaxel được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân ung thư vú hạch dương tính sau khi trị liệu bằng anthracycline và cyclophosphamide (AC). Điều trị hỗ trợ bằng paclitaxel nên được coi là một phương án thay thế cho trị liệu AC mở rộng.

Paclitaxel được chỉ định điều trị ban đầu cho ung thư vú tiến triển cục bộ hoặc di căn, kết hợp với anthracycline ở bệnh nhân thích hợp với điều trị anthracycline, hoặc kết hợp với trastuzumab, ở bệnh nhân có thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 ở người (HER- 2) ở cấp 3+ được xác định bởi hóa mô miễn dịch và không thích hợp với anthracycline (xem mục 4.4 và 5.1)

Như tác nhân điều trị đơn độc, chỉ định điều trị ung thư vú di căn ở bệnh nhân không đáp ứng với điều trị tiêu chuẩn bằng anthracycline hoặc không thích hợp với điều trị bằng anthracycline.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển (NSCLC):

Paclitaxel, kết hợp với cisplatin, được chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở bệnh nhân không có khả năng can thiệp phẫu thuật và/hoặc xạ trị.

Sarcoma Kaposi (KS) liên quan đến AIDS:

Paclitaxel được chỉ định điều trị bệnh nhân bị Sarcoma Kaposi liên quan đến AIDS tiến triển đã thất bại trong điều trị bằng liposome anthracycline trước đó.

Có ít dữ liệu về công hiệu hỗ trợ chỉ định này; tóm tắt các nghiên cứu liên quan được trình bày trong mục 5.1.

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Các thuốc cần sử dụng trước khi hóa trị: Tất cả các bệnh nhân phải được cho dùng các thuốc bao gồm các corticosteroid, thuốc kháng histamine và chất đối kháng thụ thể H₂ trước khi cho dùng paclitaxel, để phòng ngừa các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Các thuốc cần uống trước khi hóa trị có thể bao gồm:

Bảng 1: Liều trình các thuốc cần sử dụng trước khi hóa trị

Thuốc cần dùng	Liều dùng	Thời gian sử dụng trước khi dùng Paclitaxel
Dexamethasone	20 mg qua đường uống* hoặc IV**	Qua đường uống: Khoảng 12 và 6 giờ Tiêm truyền qua tĩnh mạch: 30 – 60 phút
Diphenhydramine ***	50 mg IV	30 đến 60 phút
Cimetidine hoặc Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 đến 60 phút

* 8-20 mg cho bệnh nhân KS

** tiêm truyền qua tĩnh mạch

*** hoặc một thuốc kháng histamine tương đương như chlorpheniramine 10 mg tiêm truyền tĩnh mạch 30 đến 60 phút trước khi dùng paclitaxel

Paclitaxel nên được cho qua bộ lọc trong dây truyền với màng vi xốp ≤0,22 micron.

Do khả năng thoát mạch của thuốc, nên theo dõi chặt chẽ vị trí tiêm truyền để xem có khả năng thoát mạch trong khi truyền thuốc.

Điều trị đầu tay cho ung thư buồng trứng: Mặc dù phác đồ thuốc thay thế cho paclitaxel hiện đang được nghiên cứu, liệu pháp kết hợp paclitaxel và cisplatin được khuyến cáo sử dụng.

Tùy thuộc vào thời gian tiêm truyền, hai liều dùng khác nhau được khuyến cáo cho điều trị bằng paclitaxel: 175 mg/m² paclitaxel tiêm truyền tĩnh mạch trong ba giờ sau đó là 75 mg/m² cisplatin và đợt điều trị tiếp theo được nhắc lại sau 3 tuần, hoặc 135 mg/m² paclitaxel tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian 24 giờ sau đó là 75 mg/m² cisplatin và đợt điều trị tiếp theo được nhắc lại sau 3 tuần (xem mục 5.1).

Điều trị thay thế cho ung thư buồng trứng: Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² được cho dùng trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt.

Hóa trị hỗ trợ cho ung thư vú: liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² được cho dùng trong 3 giờ trong 4 đợt, 3 tuần một đợt, sau trị liệu AC.

Hóa trị đầu tay cho ung thư vú: Khi dùng kết hợp với doxorubicin (50 mg/m^2), paclitaxel nên được dùng 24 giờ sau khi dùng doxorubicin. Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 220 mg/m^2 tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt (xem mục 4.5 và 5.1).

Khi dùng kết hợp với trastuzumab, liều khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m^2 tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt. Tiêm truyền paclitaxel có thể bắt đầu vào ngày tiếp theo sau liều trastuzumab đầu tiên hoặc ngay sau các liều trastuzumab tiếp theo nếu liều trastuzumab trước đó được dung nạp tốt.

Hóa trị thay thế cho ung thư vú: Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m^2 được cho dùng trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa: Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m^2 dùng trong 3 giờ sau đó là 80 mg/m^2 cisplatin, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt.

Điều trị KS liên quan đến AIDS: Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 100 mg/m^2 tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 giờ mỗi hai tuần.

Điều chỉnh liều dùng: Các liều paclitaxel tiếp theo nên được dùng theo khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Không nên cho dùng tiếp paclitaxel cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính là $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ với bệnh nhân KS) và số lượng tiểu cầu là $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ với bệnh nhân KS).

Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (số lượng bạch cầu trung tính $< 0,5 \times 10^9/l$ trong tối thiểu 7 ngày) hoặc bệnh thần kinh ngoại biên nặng, nên dùng giảm liều 20% cho các đợt tiếp theo (25% với bệnh nhân KS) (xem mục 4.4).

Bệnh nhân suy gan: Chưa có đầy đủ nghiên cứu về điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa (xem mục 4.4 và 5.2). Không nên dùng Paclitaxel cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Dùng ở trẻ em: Không khuyến cáo dùng paclitaxel ở trẻ em dưới 18 tuổi do không có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Cách dùng

Phải thận trọng trước khi thao tác hoặc tiêm truyền thuốc

Dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền phải được pha loãng trước khi dùng (xem mục 6.6) và chỉ được dùng qua đường tĩnh mạch.

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng Paclitaxel ở bệnh nhân có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với paclitaxel, macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil) hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Paclitaxel bị chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú (xem phần 4.6).

Không dùng Paclitaxel ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính ban đầu $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ với bệnh nhân Kaposi's Sarcom) hoặc tiểu cầu ban đầu $< 100 \times 10^9/l$ ($< 75 \times 10^9/l$ với bệnh nhân Kaposi's SarcomS).

Chống chỉ định paclitaxel ở bệnh nhân Kaposi's Sarcom đồng thời bị nhiễm trùng nghiêm trọng, không kiểm soát.

Bệnh nhân suy gan nặng không được điều trị bằng paclitaxel.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Paclitaxel nên được dùng dưới sự giám sát của nhân viên y tế có kinh nghiệm trong việc sử dụng các chất hóa trị ung thư. Do các phản ứng quá mẫn nặng có thể xảy ra, nên có sẵn các thiết bị hỗ trợ thích hợp.

Do khả năng thoát mạch của thuốc, nên theo dõi chặt chẽ vị trí tiêm truyền để xem có khả năng thoát mạch trong khi truyền thuốc.

Bệnh nhân phải được dùng corticosteroid, thuốc kháng histamine và chất đối kháng H₂ trước khi điều trị với paclitaxel (mục 4.2).

Paclitaxel nên được dùng trước cisplatin khi sử dụng kết hợp (mục 4.5).

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, với đặc trưng là khó thở và hạ huyết áp cần điều trị, phù mạch, mày đay toàn thân đã xảy ra ở <1% bệnh nhân dùng paclitaxel sau khi đã dùng thuốc uống trước thích đáng. Những phản ứng này có lẽ do histamine gây ra. Trong trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phải ngừng lập tức tiêm truyền paclitaxel, phải bắt đầu điều trị triệu chứng và không được cho bệnh nhân dùng lại paclitaxel. Macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil), là một tá dược trong thuốc có thể gây ra các phản ứng này.

Úc chế tủy xương, chủ yếu làm giảm bạch cầu trung tính, là độc tính giới hạn liều dùng. Nên thường xuyên theo dõi công thức máu. Không được tái điều trị cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ với bệnh nhân KS) và số lượng tiểu cầu phục hồi về $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ với bệnh nhân KS). Trong nghiên cứu lâm sàng KS, đa số các bệnh nhân được dùng kích thích tố bạch cầu hạt (G-CSF).

Bất thường dẫn truyền tim nghiêm trọng hiếm khi được báo cáo khi sử dụng paclitaxel đơn đơn trị. Nếu bệnh nhân phát sinh những bất thường dẫn truyền đáng kể trong khi sử dụng paclitaxel, phải tiến hành điều trị thích hợp và theo dõi tim liên tục trong đợt điều trị tiếp theo bằng paclitaxel.

Đã quan sát thấy hạ huyết áp, tăng huyết áp, và nhịp tim chậm trong khi dùng paclitaxel; bệnh nhân thường không có triệu chứng và không cần phải điều trị. Nên thường xuyên theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, đặc biệt là trong giờ đầu tiên trong khi tiêm truyền paclitaxel. Các biến cố tim mạch nghiêm trọng được quan sát thấy thường xuyên hơn ở bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ so với người bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Một trường hợp suy tim duy nhất được ghi nhận liên quan đến paclitaxel trong nghiên cứu lâm sàng AIDS-KS.

Cần chú ý theo dõi chức năng tim khi paclitaxel được dùng kết hợp với doxorubicin hoặc trastuzumab để điều trị ban đầu ung thư vú di căn. Khi bệnh nhân có thể được điều trị bằng paclitaxel kết hợp với các thuốc này, họ phải được kiểm tra tim ban đầu bao gồm bệnh sử, khám sức khỏe, điện tâm đồ (ECG), siêu âm tim, và/hoặc chụp chất nhuộm đa công (MUGA). Chức năng tim cần được theo dõi thêm trong quá trình điều trị (ví dụ mỗi ba tháng). Việc theo dõi này có thể giúp phát hiện bệnh nhân phát sinh các rối loạn chức năng tim và bác sĩ điều trị cần thận trọng trong việc đánh giá liều tích lũy (mg/m^2) của anthracycline đã sử dụng khi đưa ra các quyết định dựa trên tần suất thăm định chức năng tâm thất. Khi kiểm tra cho thấy việc suy giảm chức năng tim, ngay cả khi không có triệu chứng, thì bác sĩ điều trị nên thận trọng đánh giá những lợi ích lâm sàng của việc tiếp tục điều trị so với khả năng nguy hại cho tim, bao gồm các tổn thương có thể không phục hồi được. Nếu tiếp tục điều trị thì phải theo dõi chức năng tim thường xuyên hơn (ví dụ mỗi 1-2 chu kỳ). *Để biết thêm chi tiết nên tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của trastuzumab hoặc doxorubicin.*

Bệnh thần kinh ngoại biên: Thường xuyên xuất hiện bệnh dây thần kinh ngoại biên; hiếm khi phát triển các triệu chứng nghiêm trọng. Trong các trường hợp nghiêm trọng, nên giảm liều 20% (25% với bệnh nhân KS) cho tất cả các đợt điều trị bằng paclitaxel tiếp theo. Ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, dùng paclitaxel kết hợp với cisplatin dẫn đến tỷ lệ nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng cao hơn so với khi dùng paclitaxel đơn trị. Ở bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị đầu tay, paclitaxel được tiêm truyền trong 3 giờ kết hợp với cisplatin dẫn đến tỷ lệ nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng cao hơn so với khi dùng kết hợp cyclophosphamide và cisplatin.

Suy chức năng gan: Bệnh nhân suy gan có thể có nguy cơ nhiễm độc cao hơn, đặc biệt là suy tủy độ III-IV. Không có bằng chứng cho thấy độc tính của paclitaxel tăng lên khi tiêm truyền trong 3 giờ ở bệnh nhân có chức năng gan bất thường ở mức nhẹ. Không có dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân bị ứ mật nặng. Khi paclitaxel được tiêm truyền lâu hơn, có thể thấy tăng suy tủy ở bệnh nhân bị suy gan từ vừa đến nặng. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ để xem có phát triển suy tủy sâu không (xem mục 4.2). *Chưa có đầy đủ*

nghiên cứu về điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa (xem mục 4.4 và 5.2). Không nên dùng Paclitaxel cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Ethanol: Thuốc này có chứa ethanol 49,7% vol (rượu), nghĩa là lên đến 21 g mỗi liều trung bình, tương đương với 740 ml bia 3,5 độ, 190 ml rượu 14 độ mỗi liều. Điều này có thể gây hại cho bệnh nhân bị nghiện rượu. Cũng cần tính đến điều này khi xem xét dùng thuốc này ở trẻ em và các nhóm có nguy cơ cao như những người bị bệnh gan hoặc bệnh động kinh. Lượng rượu trong thuốc này có thể làm thay đổi tác dụng của các loại thuốc khác.

Nội động mạch: Nên đặc biệt thận trọng để tránh cho dùng paclitaxel nội động mạch. Trong các nghiên cứu trên động vật đánh giá khả năng dung nạp cục bộ, phản ứng mô nghiêm trọng xảy ra sau khi tiêm nội động mạch.

Viêm đại tràng giả mạc cũng hiếm khi được báo cáo, bao gồm các trường hợp bệnh nhân không được điều trị kháng sinh đồng thời. Phản ứng này cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt các trường hợp tiêu chảy nặng hay kéo dài xảy ra trong hoặc ngay sau khi điều trị bằng paclitaxel.

Kết hợp xạ trị phổi và điều trị bằng paclitaxel (không phân biệt thứ tự điều trị) có thể thúc đẩy phát triển viêm phổi mô kẽ.

Paclitaxel đã được chứng minh là chất gây quái thai, gây độc cho phổi và gây đột biến trong một số thử nghiệm. Do đó bệnh nhân nữ và nam trong độ tuổi sinh sản phải cần có các biện pháp tránh thai cho bản thân và/hoặc bạn tình trong khi điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi điều trị (xem mục 4.6). Bệnh nhân nam nên tìm kiếm tư vấn về lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị vì có khả năng vô sinh không thể hồi phục do điều trị bằng paclitaxel.

Ở bệnh nhân KS, hiếm gặp viêm niêm mạc nghiêm trọng. Nếu phản ứng nghiêm trọng xảy ra, liều paclitaxel nên được giảm 25%.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác

Độ thanh thải của paclitaxel không bị ảnh hưởng bởi thuốc dùng trước cimetidine.

Cisplatin: Paclitaxel được khuyến cáo dùng *trước* cisplatin. Khi được dùng trước cisplatin, dữ liệu an toàn của paclitaxel nhất quán với dữ liệu an toàn được báo cáo khi dùng đơn độc. Việc dùng paclitaxel *sau* điều trị bằng cisplatin dẫn đến suy tủy nặng hơn và giảm khoảng 20% độ thanh thải paclitaxel. Bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel và cisplatin có thể bị tăng nguy cơ suy thận so với khi chỉ dùng cisplatin ở ung thư phụ khoa.

Doxorubicin: Trong điều trị ban đầu cho ung thư vú di căn, paclitaxel nên được dùng 24 giờ sau doxorubicin do việc thải trừ doxorubicin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của doxorubicin có thể bị giảm khi dùng paclitaxel và doxorubicin với khoảng cách thời gian ngắn hơn (xem mục 5.2).

Các thuốc được chuyển hóa ở gan: Chuyển hóa paclitaxel được xúc tác, một phần, bởi các isoenzyme cytochrome P450 CYP2C8 và CYP3A4. Do đó, khi chưa có một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được động học, nên thận trọng khi dùng paclitaxel đồng thời với các loại thuốc đã biết là ức chế CYP2C8 hoặc CYP3A4 (ví dụ như ketoconazole và các thuốc diệt nấm imidazol khác, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, và nelfinavir) vì độc tính của paclitaxel có thể tăng lên do nồng độ paclitaxel cao hơn. Không khuyến cáo cho dùng paclitaxel kết hợp với các loại thuốc đã biết là hoạt hóa CYP2C8 hoặc CYP3A4 (ví dụ như rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) vì hiệu quả có thể kém hơn do nồng độ paclitaxel thấp hơn.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân KS đang dùng nhiều loại thuốc đồng thời cho thấy độ thanh thải toàn bộ của paclitaxel thấp hơn đáng kể khi có nelfinavir và ritonavir, nhưng không phải như vậy với indinavir. Không có đủ các thông tin về tương tác với các thuốc ức chế protease khác. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời paclitaxel ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế protease.

4.6 Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Paclitaxel đã được chứng minh là gây độc cho phôi và gây độc cho thai ở thỏ (xem thêm mục 5.3).

Không có dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng paclitaxel ở phụ nữ mang thai, tuy nhiên như với các thuốc gây độc tế bào khác, paclitaxel có thể gây nguy hiểm cho thai khi cho dùng ở phụ nữ mang thai.

Không nên dùng dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền paclitaxel 6 mg/ml trong thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của người mẹ cần thiết phải điều trị bằng paclitaxel.

Phụ nữ có khả năng mang thai đang dùng paclitaxel nên được khuyến cáo tránh mang thai, và phải thông báo cho bác sĩ điều trị ngay nếu mang thai. Bệnh nhân nữ và nam trong độ tuổi sinh đẻ, và/hoặc bạn tình của họ nên sử dụng biện pháp tránh thai trong ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng paclitaxel.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu paclitaxel có bài tiết vào sữa hay không. Paclitaxel bị chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú. Nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng paclitaxel (xem mục 4.3).

Khả năng sinh sản

Paclitaxel đã được chứng minh là làm giảm khả năng sinh sản ở chuột cống (xem thêm mục 5.3).

Bệnh nhân nam nên tìm kiếm tư vấn về lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị bằng paclitaxel vì có khả năng vô sinh.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Thuốc này có chứa alcohol, do đó có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Hiếm khi quan sát thấy một số các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh, tâm thần và các rối loạn tai mắt như lú lẫn, giảm thính lực, ù tai ..., do đó, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Các tác dụng không mong muốn

Trừ khi có lưu ý khác, thảo luận sau đây đề cập đến cơ sở dữ liệu an toàn tổng thể của 812 bệnh nhân có khối u rắn được điều trị bằng paclitaxel đơn độc trong các nghiên cứu lâm sàng. Do nhóm bệnh nhân KS là rất đặc thù, báo cáo dựa trên một nghiên cứu lâm sàng với 107 bệnh nhân KS được trình bày ở cuối phần này.

Tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn, trừ trường hợp được đề cập đến, nói chung là tương tự giữa các bệnh nhân đang dùng paclitaxel để điều trị ung thư buồng trứng, ung thư vú, hoặc ung thư phổi không tế bào nhỏ. Không có độc tính được quan sát nào bị ảnh hưởng rõ ràng bởi tuổi tác.

Tác dụng không mong muốn đáng kể thường xuyên gặp nhất là **ức chế tủy xương**. Giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng ($<0,5 \times 10^9/l$) xảy ra ở 28% bệnh nhân, nhưng không liên quan đến các cơn sốt. Chỉ 1% bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng trong ≥ 7 ngày. Giảm tiểu cầu được báo cáo ở 11% bệnh nhân. Ba phần trăm bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp nhất $<50 \times 10^9/l$ ít nhất một lần trong khi nghiên cứu. Quan sát thấy thiếu máu ở 64% bệnh nhân, nhưng chỉ thấy thiếu máu nghiêm trọng (Hb $<8,1$ g/dl) ở 6% bệnh nhân. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của bệnh thiếu máu có liên quan đến tình trạng haemoglobin ban đầu.

Nhiễm độc thần kinh, chủ yếu là **bệnh dây thần kinh ngoại biên**, thường xuất hiện nhiều hơn và nghiêm trọng hơn với liều 175 mg/m^2 tiêm truyền trong 3 giờ (85% độc tính thần kinh, 15% nghiêm trọng) so với liều 135 mg/m^2 tiêm truyền trong 24 giờ (25% bệnh dây thần kinh ngoại biên, 3% nghiêm trọng) khi paclitaxel được kết hợp với cisplatin. Ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và ở bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị bằng paclitaxel trong 3 giờ sau đó là cisplatin, có sự gia tăng rõ rệt tỷ lệ nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng. Bệnh dây thần kinh ngoại biên có thể xảy ra sau đợt điều trị đầu tiên và có thể trầm trọng hơn khi tăng nồng độ paclitaxel. Bệnh dây thần kinh ngoại biên là nguyên nhân ngừng điều trị bằng paclitaxel trong một vài trường hợp. Các triệu chứng cảm giác thường được cải thiện hoặc giải quyết trong

vòng vài tháng sau khi ngừng paclitaxel. Các bệnh dây thần kinh có từ trước, là kết quả của các liệu pháp trước đó, không phải là một chống chỉ định cho điều trị paclitaxel.

Đau khớp hoặc đau cơ ảnh hưởng đến 60% bệnh nhân và nghiêm trọng ở 13% bệnh nhân.

Một phản ứng quá mẫn đáng kể có thể gây tử vong (định nghĩa là hạ huyết áp cần điều trị, phù mạch, khó hô hấp cần điều trị bằng thuốc làm giãn phế quản, hoặc mày đay toàn thân) xảy ra ở hai (< 1%) bệnh nhân. Ba mươi tư phần trăm bệnh nhân (17% của tất cả các đợt điều trị) có các phản ứng quá mẫn nhẹ. Các phản ứng nhẹ này, chủ yếu là đỏ mặt và phát ban, không cần can thiệp điều trị và cũng không ngăn chặn tiếp tục điều trị bằng paclitaxel.

Phản ứng ở nơi tiêm trong khi tiêm truyền tĩnh mạch có thể dẫn đến phù nề cục bộ, đau, ban đỏ, và chai cứng; đôi khi, thoát mạch có thể dẫn đến viêm mô tế bào. Bong tróc và/hoặc loét da đã được báo cáo, đôi khi liên quan đến thoát mạch. Cũng có thể bị biến màu da. Các phản ứng trên da tái phát ở chỗ bị thoát mạch trước đó sau khi cho dùng paclitaxel ở một chỗ khác, nói cách khác bị “gợi lại”, hiếm khi được báo cáo. Chưa có một điều trị đặc trị cho các phản ứng thoát mạch tại thời điểm này.

Trong một số trường hợp, phản ứng tại chỗ tiêm xảy ra trong khi tiêm truyền kéo dài hoặc sau đó từ một tuần đến 10 ngày.

Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), thường đi cùng nhiễm khuẩn máu hoặc suy đa tạng, đã được báo cáo.

Rụng tóc: Quan sát thấy rụng tóc ở 87% bệnh nhân và khởi phát đột ngột. Rụng tóc đáng kể $\geq 50\%$ được dự kiến cho phần lớn bệnh nhân bị rụng tóc.

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn bất kể mức độ nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng paclitaxel đơn độc tiêm truyền trong ba giờ để điều trị di căn (812 bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu lâm sàng) và theo báo cáo giám sát sau lưu hành của paclitaxel.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn liệt kê bên dưới được định nghĩa theo quy ước sau đây :

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:

Rất thường gặp: Nhiễm khuẩn (chủ yếu là nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên), có báo cáo về trường hợp tử vong

Ít gặp: Sốc nhiễm khuẩn

Hiếm gặp*: Viêm phổi, viêm phúc mạc, nhiễm khuẩn máu

Rất hiếm gặp*: Viêm đại tràng giả mạc

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Rất thường gặp: Suy tủy, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, chảy máu

Hiếm gặp*: Giảm bạch cầu trung tính do sốt

Rất hiếm gặp*: Bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, hội chứng loạn sản tủy
Không rõ: Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC)

Rối loạn hệ miễn dịch:

Rất thường gặp: Phản ứng quá mẫn nhẹ (chủ yếu là đỏ mặt và phát ban)

Ít gặp: Phản ứng quá mẫn đáng kể cần điều trị (ví dụ như hạ huyết áp, phù mạch thần kinh, khó hô hấp, mày đay toàn thân, ớn lạnh, đau lưng, đau ngực, nhịp tim nhanh, đau bụng, đau đầu chi, toát mồ hôi, và cao huyết áp)

Hiếm gặp*: Phản ứng phản vệ

Rất hiếm gặp*: Sốc phản vệ

Không rõ*: Co thắt phế quản

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hiếm gặp*: Mất nước

Rất hiếm gặp*: Chán ăn

Không rõ*: Hội chứng ly giải khối u

Rối loạn tâm thần:

Rất hiếm gặp*: Trạng thái lú lẫn

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất thường gặp: Nhiễm độc thần kinh (chủ yếu: bệnh dây thần kinh ngoại biên)

Hiếm gặp*: Bệnh dây thần kinh vận động (gây yếu kém ngoại biên không nghiêm trọng)

Rất hiếm gặp* : Bệnh dây thần kinh tự chủ (gây liệt ruột và hạ huyết áp tư thế đứng), động kinh cơn lớn, co giật, bệnh não, chóng mặt, đau đầu, mất điều hòa

Rối loạn mắt:

Rất hiếm gặp*: Rối loạn thần kinh quang học và/hoặc thị giác (ám điểm nhấp nháy), đặc biệt ở những bệnh nhân đã được cho dùng liều cao hơn khuyến cáo

thuoc

Rối loạn tai và tai trong: Không rõ*: Phù hoàng điểm, hoa mắt, hạt nổi thủy tinh thể
Rất hiếm gặp*: Nhiễm độc tai, giảm thính lực, ù tai, chóng mặt

Rối loạn tim: Thường gặp: Nhịp tim chậm

Ít gặp: Bệnh cơ tim, nhịp tim nhanh thất không triệu chứng, nhịp tim nhanh với những đợt ngắn nhịp đôi, phong bế nhĩ thất và ngắt, nhồi máu cơ tim

Hiếm gặp: Suy tim

Rối loạn mạch máu: Rất hiếm gặp*: Rung nhĩ, nhịp tim nhanh trên thất
Rất thường gặp: Giảm huyết áp

Ít gặp: Tăng huyết áp, huyết khối, viêm tĩnh mạch huyết khối

Rất hiếm gặp*: Sốc

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Không rõ*: Viêm tĩnh mạch
Hiếm gặp*: Khó thở, tràn dịch màng phổi, viêm phổi kẽ, xơ hóa phổi, tắc mạch phổi, suy hô hấp

Rất hiếm gặp*: Ho

Rối loạn tiêu hóa: Rất thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy

Hiếm gặp*: Tắc ruột, thủng ruột, viêm đại tràng thiếu máu cục bộ, viêm tụy

Rất hiếm gặp*: huyết khối mạc treo tràng, viêm đại tràng giảm bạch cầu trung tính, viêm thực quản, táo bón, cổ

trường

Rối loạn gan-mật:

Rất hiếm gặp*: Hoại tử gan, bệnh não gan (cả hai đều có báo cáo về trường hợp tử vong)

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất thường gặp: Rụng tóc

Thường gặp: Thay đổi về móng tay và da thoáng qua và nhẹ

Hiếm gặp*: Ngứa, phát ban, ban đỏ

Rất hiếm gặp*: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì, hồng ban da dạng, viêm da tróc vảy, mày đay, bong móng (bệnh nhân đang điều trị nên mặc đồ chống nắng cho bàn tay và bàn chân)

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Rất thường gặp: Đau khớp, đau cơ

Không rõ*: Lupus ban đỏ toàn thân, xơ cứng bì

Rối loạn chung và tình trạng chỗ sử dụng thuốc:

Rất thường gặp: Viêm niêm mạc

Thường gặp: Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm phù cục bộ, đau, ban đỏ, chai cứng, đôi khi thoát mạch có thể dẫn đến viêm mô tế bào, xơ hóa da và hoại tử da)

Hiếm gặp*: Suy nhược, bồn chồn, phù, mệt mỏi

Kết quả kiểm tra xét nghiệm:

Thường gặp: Tăng mạnh aminotransferase (AST & ALT) (glutamic oxaloacetic transaminase trong huyết thanh (SGOT)), tăng mạnh phosphatase kiềm

Ít gặp: Tăng mạnh bilirubin

Hiếm gặp*: Tăng creatinin huyết

Bệnh nhân ung thư vú đã dùng paclitaxel trong phác đồ ngăn ngừa sau AC bị nhiễm độc thần kinh, phản ứng quá mẫn, đau khớp/đau cơ, thiếu máu, nhiễm khuẩn, sốt, buồn nôn/nôn và tiêu chảy nhiều hơn bệnh nhân chỉ dùng AC. Tuy nhiên, tần suất của những biến cố này phù hợp với việc dùng paclitaxel đơn độc, như báo cáo ở trên.

Điều trị kết hợp

Thảo luận sau đây đề cập đến hai thử nghiệm lớn của hóa trị đầu tay cho ung thư buồng trứng (paclitaxel + cisplatin: hơn 1050 bệnh nhân); hai thử nghiệm giai đoạn III trong điều trị đầu tay cho ung thư vú di căn: một nghiên cứu sự kết hợp với doxorubicin (paclitaxel + doxorubicin: 267 bệnh nhân), và một nghiên cứu sử dụng phối hợp với trastuzumab (phân tích phân nhóm dự kiến, paclitaxel + trastuzumab: 188 bệnh nhân) và hai thử nghiệm giai đoạn III cho điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển (paclitaxel + cisplatin: hơn 360 bệnh nhân) (xem mục 5.1).

Khi cho dùng qua đường tiêm truyền trong ba giờ để hóa trị đầu tay cho ung thư buồng trứng, nhiễm độc thần kinh, đau khớp/đau cơ, và quá mẫn được báo cáo là thường xuyên và nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel sau đó là cisplatin so với bệnh nhân được điều trị bằng cyclophosphamide sau đó là cisplatin. Suy tủy dường như ít thường xuyên hơn và ít nghiêm trọng hơn khi tiêm truyền paclitaxel trong ba giờ sau đó là cisplatin so với dùng cyclophosphamide sau đó là cisplatin.

Đối với hóa trị đầu tay cho ung thư vú di căn, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, bệnh thần kinh ngoại biên, đau khớp/đau cơ, suy nhược, sốt, và tiêu chảy đã được báo cáo thường xuyên hơn và với mức độ nghiêm trọng hơn khi paclitaxel (220 mg/m²) được cho dùng qua đường tiêm truyền trong 3 giờ 24 giờ sau doxorubicin (50 mg/m²) so với điều trị FAC tiêu chuẩn (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). Buồn nôn và nôn dường như ít thường xuyên hơn và ít nghiêm trọng hơn với phác đồ paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicin (50 mg/m²) so với phác đồ FAC tiêu chuẩn. Sử dụng corticoid có thể đã góp phần vào tần suất và mức độ nghiêm trọng thấp hơn của buồn nôn và nôn khi sử dụng paclitaxel/doxorubicin.

Khi paclitaxel được cho dùng qua đường tiêm truyền trong 3 giờ khi kết hợp với trastuzumab để điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư vú di căn, các biến cố sau đây (bất kể mối quan hệ với paclitaxel hoặc trastuzumab) đã được báo cáo thường xuyên hơn so với paclitaxel đơn độc: suy tim (8% so với 1%), nhiễm khuẩn (46% so với 27%), ớn lạnh (42% so với 4%), sốt (47% so với 23%), ho (42% so với 22%), phát ban (39% so với 18%), đau khớp (37% so với 21%), nhịp tim nhanh (12% so với 4%), tiêu chảy (45% so với 30%), tăng sức trương (11% so với 3%), chảy máu cam (18% so với 4%), mụn trứng cá (11% so với 3%), herpes đơn dạng (12% so với 3%), chấn thương do tai nạn (13% so với 3%), mất ngủ (25% so với 13%), viêm mũi (22% so với 5%), viêm xoang (21% so với 7%), và phản ứng tại chỗ tiêm (7% so với 1%). Một số trong những chênh lệch tần suất này có thể là do gia tăng số lượng và thời gian điều trị khi kết hợp paclitaxel/trastuzumab so với paclitaxel đơn độc. Các biến cố nghiêm trọng được báo cáo ở tỷ lệ tương tự cho paclitaxel/trastuzumab và paclitaxel đơn độc.

Khi doxorubicin được cho dùng kết hợp với paclitaxel trong ung thư vú di căn, **bất thường co thắt cơ tim** ($\geq 20\%$ giảm phân suất tổng máu thất trái) đã được quan sát ở 15% bệnh nhân so với 10% với phác đồ FAC tiêu chuẩn. **Suy tim sung huyết** đã được quan sát ở $< 1\%$ khi dùng paclitaxel/doxorubicin và FAC tiêu chuẩn. Cho dùng trastuzumab kết hợp với paclitaxel ở bệnh nhân được điều trị trước đó bằng anthracycline làm tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của **rối loạn chức năng tim** so với bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel đơn độc (Hiệp hội tim New York (NYHA) Nhóm I/II 10% so với 0%; NYHA Nhóm III/IV 2% so với 1%) và hiếm khi liên quan đến tử vong (xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm của trastuzumab). Trong tất cả các trường hợp trừ các trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân đáp ứng với điều trị y tế thích hợp.

Viêm phổi do phóng xạ đã được báo cáo ở bệnh nhân được xạ trị đồng thời.

Sarcoma Kaposi liên quan đến AIDS

Ngoại trừ các tác dụng không mong muốn lên máu và gan (xem bên dưới), tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn nói chung là tương tự giữa bệnh nhân KS và bệnh nhân được điều trị bằng đơn trị liệu paclitaxel cho các khối u rắn khác, dựa trên nghiên cứu lâm sàng bao gồm 107 bệnh nhân.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Ước chế tủy xương là độc tính phụ thuộc giới hạn liều đáng kể. Giảm bạch cầu trung tính là độc tính lên máu đáng kể nhất. Trong đợt điều trị đầu tiên, giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng ($< 0,5 \times 10^9/l$) xảy ra ở 20% bệnh nhân. Trong suốt thời gian điều trị, giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng đã được quan sát ở 39% bệnh nhân. Giảm bạch cầu trung tính tồn tại trong > 7 ngày ở 41% và trong 30-35 ngày ở 8% bệnh nhân. Tình trạng này thuyên giảm trong vòng 35 ngày ở tất cả các bệnh nhân được theo dõi. Tỷ lệ bị giảm bạch cầu trung tính Cấp 4 kéo dài ≥ 7 ngày là 22%.

Sốt do giảm bạch cầu trung tính liên quan đến paclitaxel được báo cáo ở 14% bệnh nhân và ở 1,3% chu kỳ điều trị. Có 3 cơn nhiễm khuẩn (2,8%) dẫn tới tử vong do thuốc trong khi sử dụng paclitaxel. Giảm tiểu cầu đã được quan sát thấy ở 50% bệnh nhân, và là nghiêm trọng ($< 50 \times 10^9/l$) ở 9%. Chỉ 14% bị giảm số lượng tiểu cầu $< 75 \times 10^9/l$, ít nhất một lần trong khi điều trị. Các cơn chảy máu liên quan đến paclitaxel được báo cáo ở $< 3\%$ bệnh nhân, nhưng các cơn xuất huyết là cục bộ.

Bệnh thiếu máu (Hb < 11 g/dl) được quan sát ở 61% bệnh nhân và là nghiêm trọng (Hb < 8 g/dl) ở 10%. Cần truyền tế bào máu đỏ ở 21% bệnh nhân.

Rối loạn gan mật: Trong số bệnh nhân ($> 50\%$ dùng chất ức chế protease) với chức năng gan bình thường ban đầu, lần lượt 28%, 43% và 44% bị tăng bilirubin, phosphatase kiềm và AST (SGOT). Đối với mỗi tham số này, tăng đáng kể trong 1% các trường hợp.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi được phẩm được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của dược phẩm.

4.9 Quá liều

Hiện chưa có thuốc giải độc khi quá liều paclitaxel.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Điều trị cần hướng đến các độc tính chính dự kiến, trong đó bao gồm ức chế tủy xương, nhiễm độc thần kinh ngoại biên và viêm niêm mạc.

Quá liều ở bệnh nhi có thể đi cùng với nhiễm độc ethanol cấp tính.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý lâm sàng: Thuốc chống ung thư/ thuộc nhóm taxane

Mã ATC: L01C D01

Cơ chế hoạt động

Paclitaxel là một tác nhân chống vi ống bằng cách kích thích quá trình trùng hợp dime tubulin tạo thành các vi quản và làm ổn định các vi quản do ức chế quá trình giải trùng hợp. Sự ổn định này ức chế sự tổ chức lại bình thường của mạng vi quản rất quan trọng ở gian kỳ của quá trình phân bào giảm nhiễm và chức năng phân bào của tế bào. Ngoài ra, paclitaxel kích thích các mảng hoặc bó vi ống bất thường trong suốt chu kỳ tế bào và nhiều thể sao vi ống trong quá trình phân bào.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Trong điều trị đầu tay cho ung thư buồng trứng, an toàn và hiệu quả của paclitaxel được đánh giá trong hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên lớn (so với điều trị bằng cyclophosphamide 750 mg/m²+ cisplatin 75 mg/m²).

Trong thử nghiệm liên nhóm (BMS CA 139-209), hơn 650 bệnh nhân bị ung thư buồng trứng tiên phát giai đoạn II_{b,c}, III hoặc IV đã được cho dùng tối đa 9 đợt điều trị bằng paclitaxel (175 mg/m² trong 3 giờ) sau đó là cisplatin (75 mg/m²) hoặc điều trị đối chứng. Trong một nghiên cứu lớn khác (GOG 111/B-MS CA139-022), tối đa 6 đợt điều trị bằng paclitaxel được cho dùng (135 mg/m², qua đường tiêm truyền trong 24 giờ) kết hợp với cisplatin (75 mg/m²) hoặc điều trị đối chứng; thử nghiệm liên quan đến hơn 400 bệnh nhân bị ung thư buồng trứng tiên phát giai đoạn III hoặc IV với một khối u tồn dư > 1 cm sau phẫu thuật, hoặc di căn xa. Mặc dù hai liều dùng khác nhau không được so sánh trực tiếp với nhau, trong cả hai thử nghiệm bệnh nhân dùng paclitaxel và cisplatin có tỷ lệ đáp ứng cao hơn đáng kể, khởi phát diễn tiến bệnh chậm hơn và thời gian sống dài hơn so với các bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn. Tăng nhiễm độc thần kinh, đau khớp/đau cơ nhưng giảm suy tủy đã được quan sát thấy ở bệnh nhân bị ung thư buồng trứng tiến triển được cho dùng paclitaxel/cisplatin qua đường tiêm truyền trong 3 giờ khi so với bệnh nhân dùng cyclophosphamide/cisplatin.

Trong điều trị ngăn ngừa cho ung thư vú, 3121 bệnh nhân bị ung thư vú hạch dương tính đã được điều trị bằng liệu pháp paclitaxel ngăn ngừa hoặc không hóa trị sau bốn đợt điều trị bằng doxorubicin và cyclophosphamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Thời gian theo dõi trung bình là 69 tháng. Nhìn chung, bệnh nhân dùng paclitaxel đã giảm đáng kể 18% nguy cơ bệnh tái phát so với bệnh nhân chỉ dùng AC ($p = 0,0014$), và giảm đáng kể 19% nguy cơ tử vong ($p = 0,0044$) so với bệnh nhân chỉ dùng AC. Phân tích hồi cứu cho thấy lợi ích ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có khối u thụ thể nội tiết âm tính/chưa rõ, mức giảm nguy cơ tái phát bệnh là 28% (CI 95%: 0,59-0,86). Trong các phân nhóm bệnh nhân có khối u thụ thể nội tiết dương tính, mức giảm nguy cơ tái phát bệnh là 9% (CI 95%: 0,78-1,07). Tuy nhiên, thiết kế của nghiên cứu này đã không nghiên cứu hiệu quả của điều trị AC mở rộng sau 4 chu kỳ. Chỉ dựa trên cơ sở nghiên cứu này thì không thể loại trừ rằng những tác dụng quan sát được có thể một phần là do chênh lệch trong thời gian hóa trị giữa hai nhánh (4 chu kỳ AC; 8 chu kỳ AC + paclitaxel). Do đó, điều trị ngăn ngừa bằng paclitaxel nên được coi là một phương pháp thay thế cho điều trị AC mở rộng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng lớn thứ hai về ung thư vú hạch dương tính ngăn ngừa với thiết kế tương tự, 3060 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng hoặc không dùng bốn đợt điều trị bằng paclitaxel với liều cao hơn 225 mg/m² sau bốn đợt điều trị bằng AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Với thời gian theo dõi trung bình là 64 tháng, bệnh nhân dùng paclitaxel giảm đáng kể 17% nguy cơ tái phát bệnh ở bệnh nhân chỉ dùng AC ($p = 0,006$); điều trị bằng paclitaxel liên quan đến mức giảm nguy cơ tử vong 7% (CI 95%: 0,78-1,12). Tất cả các phân tích phân nhóm nghiêng về nhánh paclitaxel. Trong nghiên cứu này bệnh nhân có khối u thụ thể nội tiết dương tính đã giảm nguy cơ tái phát bệnh 23% (CI 95%: 0,6-0,92); ở phân nhóm bệnh nhân có khối u thụ thể nội tiết âm tính, mức giảm nguy cơ tái phát bệnh là 10% (CI 95%: 0,7-1,11).

Trong điều trị đầu tay cho ung thư vú di căn, hiệu quả và tính an toàn của paclitaxel được đánh giá trong hai thử nghiệm then chốt nhân mở, đối chứng, ngẫu nhiên, giai đoạn III.

Trong nghiên cứu thứ nhất (BMS CA139-278), sự kết hợp doxorubicin tiêm nhanh (50 mg/m²) sau 24 giờ là paclitaxel (220 mg/m² qua đường tiêm truyền trong 3 giờ) (AT), được so sánh với phác đồ FAC chuẩn (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), cả hai đều được cho dùng mỗi ba tuần đối với tám đợt điều trị. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên này, 267 bệnh nhân bị ung thư vú di căn, chưa được hóa trị trước đó hoặc chỉ được hóa trị không sử dụng anthracycline trong điều trị ngăn ngừa, đã được ghi danh. Kết quả cho thấy chênh lệch đáng kể trong thời gian diễn tiến cho bệnh nhân dùng AT so với những người dùng FAC (8,2 so với 6,2 tháng; p= 0,029). Thời gian sống trung bình nghiêng về paclitaxel/doxorubicin so với FAC (23,0 so với 18,3 tháng; p= 0,004). Trong nhóm điều trị bằng AT và FAC, chỉ có 44% và 48% các nhóm được điều trị hóa trị tiếp theo, trong đó lần lượt 7% và 50% hóa trị bằng taxane. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể cũng cao hơn đáng kể ở nhóm dùng AT so với nhóm dùng FAC (68% so với 55%). Đáp ứng toàn phần đã được thấy ở 19% bệnh nhân trong nhóm dùng paclitaxel/doxorubicin so với 8% bệnh nhân trong nhóm dùng FAC. Tất cả các kết quả về hiệu quả đã được ghi nhận bởi một đánh giá mù độc lập.

Trong nghiên cứu thứ hai, hiệu quả và tính an toàn của sử dụng phối hợp paclitaxel và trastuzumab được đánh giá trong một phân tích phân nhóm theo kế hoạch (bệnh nhân ung thư vú di căn trước đó đã được dùng anthracycline ngăn ngừa) của nghiên cứu HO648g. Chưa chứng minh được hiệu quả của trastuzumab khi kết hợp với paclitaxel ở bệnh nhân chưa dùng anthracycline ngăn ngừa trước đó. Sự kết hợp của trastuzumab (liều tấn công 4 mg/kg sau đó là 2 mg/kg mỗi tuần) và paclitaxel (175 mg/m²) được tiêm truyền trong 3 giờ, mỗi ba tuần được so sánh với sử dụng paclitaxel đơn độc (175 mg/m²) được tiêm truyền trong 3 giờ, mỗi ba tuần ở 188 bệnh nhân ung thư vú di căn biểu hiện HER2 (2+ hoặc 3+ được đo bằng hóa mô miễn dịch), mà trước đó đã được điều trị bằng anthracycline. Paclitaxel được cho dùng mỗi ba tuần đối với ít nhất sáu đợt điều trị trong khi trastuzumab được dùng hàng tuần cho đến khi bệnh diễn tiến. Nghiên cứu cho thấy hiệu quả đáng kể khi sử dụng kết hợp paclitaxel/trastuzumab về thời gian diễn tiến (6,9 so với 3,0 tháng), tỷ lệ đáp ứng (41% so với 17%), và thời gian đáp ứng (10,5 so với 4,5 tháng) so với khi chỉ dùng paclitaxel. Độc tính đáng kể nhất được quan sát khi phối hợp paclitaxel/trastuzumab là rối loạn chức năng tim mạch (xem mục 4.8).

Trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ rất diễn tiến, sử dụng phối hợp 175 mg/m² paclitaxel và 80 mg/m² cisplatin (được cho dùng sau paclitaxel) đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm giai đoạn III (367 bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel). Cả hai thử nghiệm đều là ngẫu nhiên. Trong một trong các thử nghiệm này, nhóm đối chứng dùng cisplatin (100 mg/m²) và trong một thử nghiệm khác, 100 mg/m² teniposide sau đó là 80 mg/m² cisplatin (367 bệnh nhân trong nhóm đối chứng). Kết quả của cả hai thử nghiệm là tương tự. Không có khác biệt đáng kể giữa liệu pháp paclitaxel và liệu pháp đối chứng liên quan đến tỷ lệ tử vong, tiêu chí đánh giá chính (thời gian sống trung bình ở các nhóm dùng paclitaxel là 8,1 và 9,5 tháng, và ở nhóm đối chứng là 8,6 và 9,9 tháng). Cũng không có khác biệt đáng kể trong thời gian diễn tiến bệnh giữa các liệu pháp. Có hiệu quả rõ rệt liên quan đến đáp ứng lâm sàng. Nghiên cứu về chất lượng cuộc sống cho thấy tình trạng không có cảm giác thèm ăn do điều trị kết hợp có paclitaxel ít hơn, nhưng cũng cho thấy tăng tỷ lệ bệnh dây thần kinh ngoại biên (p<0,008) với điều trị kết hợp.

Trong điều trị KS liên quan đến AIDS, hiệu quả và tính an toàn của paclitaxel đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu không so sánh ở bệnh nhân bị KS tiến triển, trước đó được điều trị bằng hóa trị toàn thân. Tiêu chí đánh giá chính là đáp ứng khối u tốt nhất. Trong 107 bệnh nhân, 63 được xem là đề kháng anthracycline liposome. Phân nhóm này được coi là cấu thành nhóm có hiệu quả nồng cốt. Tỷ lệ thành công tổng thể (đáp ứng toàn phần/bán phần) sau 15 chu kỳ điều trị là 57% (khoảng tin cậy (CI) 44 - 70%) ở bệnh nhân đề kháng anthracycline hạt mỡ. Hơn 50% đáp ứng rõ ràng sau 3 chu kỳ đầu tiên. Ở bệnh nhân đề kháng anthracycline liposome, tỷ lệ đáp ứng tương tự cho bệnh nhân chưa bao giờ được cho dùng thuốc ức chế protease (55,6%) và bệnh nhân được cho dùng ít nhất một thuốc ức chế protease tối thiểu 2 tháng trước khi điều trị bằng paclitaxel (60,9%). Thời gian trung bình khi bệnh diễn tiến trong nhóm nồng cốt là 468 ngày (CI 95% 257-không ước tính được). Không tính được thời gian sống trung bình, nhưng phạm vi 95% dưới là 617 ngày ở bệnh nhân nồng cốt.

5.2 Các đặc tính dược động học

Hấp thụ Sau khi được dùng qua đường tĩnh mạch, nồng độ paclitaxel trong huyết tương giảm theo đồ thị có 2 pha.

Được động học của paclitaxel được xác định sau khi tiêm truyền trong 3 giờ và trong 24 giờ các liều 135 và 175 mg/m². Thời gian bán thải trung bình ở giữa 3,0 giờ và 52,7 giờ, và giá trị chuyển hóa không phân vùng cho độ thanh thải toàn bộ ở giữa 11,6 và 24,0 l/giờ/m². Độ thanh thải toàn bộ dường như giảm khi nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình giữa 198 và 688 l/m², cho thấy phân bố ngoại mạch rộng và/hoặc liên kết mô. Việc tăng liều dùng liên quan đến tiêm truyền trong 3 giờ dẫn đến được động học phi tuyến tính. Khi liều dùng tăng 30% từ 135 mg/m² đến 175 mg/m², nồng độ trong huyết tương tối đa (C_{max}) tăng 75% và diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ trong huyết tương (AUC_{0-∞}) tăng 81%.

Mức độ thay đổi của nồng độ paclitaxel toàn thân ở cùng bệnh nhân được thấy là không đáng kể. Không thấy dấu hiệu của các tác dụng tích lũy cho paclitaxel gần với nhiều đợt điều trị.

Phân bố Nghiên cứu *In vitro* về liên kết protein huyết thanh cho thấy 89-98% paclitaxel liên kết với protein. Không thấy cimetidine, ranitidine, dexamethasone hoặc diphenhydramine ảnh hưởng đến liên kết protein của paclitaxel.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ Sự phân bố và chuyển hóa paclitaxel ở người chưa được nghiên cứu đầy đủ. Bài tiết tích lũy của paclitaxel không đổi trong nước tiểu ở giữa 1,3% và 12,6% liều dùng trung bình, cho thấy thanh thải ngoài thận rộng. Chuyển hóa ở gan và thanh thải ở mật có thể là cơ chế chính để thải trừ paclitaxel. Paclitaxel chủ yếu được chuyển hóa bởi enzyme CYP450. Trung bình 26% liều paclitaxel được đánh dấu bằng phóng xạ được thải trừ trong phân dưới dạng 6α-hydroxypaclitaxel, 2% dưới dạng 3'p-dihydroxypaclitaxel và 6% dưới dạng 6α-3'p-dihydroxypaclitaxel. 6α-hydroxypaclitaxel được hình thành bởi tác dụng của CYP2C8, 3'p-hydroxypaclitaxel bởi CYP3A4 và 6α-3'p-dihydroxypaclitaxel bởi CYP2C8 và CYP3A4. Ảnh hưởng của suy thận hoặc suy gan đến thải trừ paclitaxel sau tiêm truyền trong 3 giờ chưa được nghiên cứu. Các thông số dược động học của một bệnh nhân chạy thận nhân tạo có các giá trị tương tự như ở bệnh nhân không lọc máu khi tỷ lệ dùng thuốc là 135 mg/m² paclitaxel qua đường tiêm truyền trong 3 giờ.

Sau khi truyền tĩnh mạch 100 mg/m² paclitaxel trong 3 giờ ở 19 bệnh nhân KS, C_{max} trung bình là 1.530 ng/ml (khoảng 761 – 2.860 ng/ml) và AUC trung bình 5.619 ng.giờ/ml (khoảng 2.609 – 9.428 ng.giờ/ml). Độ thanh thải là 20,6 l/giờ/m² (khoảng 11-38) và thể tích phân bố là 291 l/m² (khoảng 121-638). Thời gian bán thải trung bình 23,7 giờ (khoảng 12 - 33).

Trong các thử nghiệm lâm sàng mà paclitaxel và doxorubicin được cho dùng đồng thời, sự phân bố và thải trừ doxorubicin và các chất chuyển hóa của doxorubicin được kéo dài. Tổng nồng độ trong huyết thanh của doxorubicin cao hơn 30% khi dùng paclitaxel ngay sau doxorubicin so với khi có khoảng cách 24 giờ giữa 2 thuốc.

Đối với việc sử dụng paclitaxel kết hợp với các liệu pháp khác, vui lòng tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của cisplatin, doxorubicin hoặc trastuzumab để biết thông tin về việc sử dụng các thuốc này.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Sử dụng paclitaxel trước hoặc trong quá trình giao phối làm suy giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái. Ngoài ra, paclitaxel làm giảm khả năng sinh sản và chỉ số sinh sản, và tăng độc tính cho phôi và độc tính cho thai.

Khả năng gây ung thư của paclitaxel chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, paclitaxel là một tác nhân gây ung thư và gây độc cho gen tiềm ẩn dựa trên cơ chế hoạt động được lực học của nó. Paclitaxel đã cho thấy là gây đột biến ở trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* trên động vật có vú.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Macrogolglycerol ricinoleate, Ethanol, khan; Axit citric, khan; nitrogen

6.2 Tương kỵ

Macrogolglycerol ricinoleate có thể gây thôi nhiễm di-(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP] từ bao bì chứa bằng nhựa polyvinyl clorua (PVC), mức độ thôi nhiễm gia tăng theo thời gian và nồng độ. Do đó, phải thực hiện quá trình chuẩn bị, bảo quản, và sử dụng paclitaxel trong dụng cụ chứa không có PVC như thủy tinh, polypropylene, hoặc polyolefin.

6.3 Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Sau khi pha loãng, tính ổn định hóa học và vật lý trong quá trình sử dụng được mô tả như sau:

Dung môi pha loãng	Nồng độ mục tiêu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian
Dung dịch natri clorua 0,9% (9 mg/ml) để tiêm truyền	0,3 mg/ml và 1,2 mg/ml	2-8°C trong điều kiện không ánh sáng trong túi truyền không có PVC (polyolefin)	28 ngày
Dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) để tiêm truyền	0,3 mg/ml và 1,2 mg/ml	2-8°C trong điều kiện không ánh sáng trong túi truyền không có PVC (polyolefin)	14 ngày
Dung dịch natri clorua 0,9% (9 mg/ml) để tiêm truyền	0,3 mg/ml và 1,2 mg/ml	25°C trong điều kiện ánh sáng thường trong túi truyền không có PVC (polyolefin)	7 ngày
Dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) để tiêm truyền	0,3 mg/ml và 1,2 mg/ml	25°C trong điều kiện ánh sáng thường trong túi truyền không có PVC (polyolefin)	72 giờ

Mặc dù thuốc có chứa ethanol, điều này không bảo đảm cho khả năng kháng khuẩn.

Để tránh nhiễm khuẩn, thuốc pha loãng nên được sử dụng ngay. Nếu không dùng ngay, người dùng cần chịu trách nhiệm về thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng và thông thường sẽ không lâu hơn 24 giờ ở 2 đến 8°C, trừ khi việc hoàn nguyên/pha loãng được thực hiện trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và xác nhận.

Sau khi dùng thuốc lần đầu và sau nhiều lần đâm kim và rút thuốc, tính ổn định vi sinh vật, hóa học và vật lý của bất kỳ phần dung dịch đậm đặc chưa sử dụng còn lại được duy trì ở nhiệt độ dưới 25°C, tránh ánh sáng trong tối đa 28 ngày. Thời gian và điều kiện bảo quản trong quá trình sử dụng là trách nhiệm của người dùng.

6.4 Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

6.5 Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ 5ml.

Hộp 1 lọ 16,7ml.

Hộp 1 lọ 25ml

Hộp 1 lọ 50ml.

6.6 Hướng dẫn sử dụng, thao tác và thải bỏ

Thao tác: Paclitaxel là một thuốc chống ung thư gây độc tế bào và nên thận trọng khi thao tác với paclitaxel. Phải tiến hành pha loãng trong điều kiện vô trùng, do nhân viên được đào tạo trong khu vực được chỉ định. Phải sử dụng găng tay thích hợp. Nên tránh để da và niêm mạc tiếp xúc với paclitaxel.

Nếu dung dịch paclitaxel tiếp xúc với da, rửa sạch da ngay và kỹ bằng xà phòng và nước. Sau khi tiếp xúc với da, các biến cố bao gồm ngứa, nóng rát, và đỏ. Nếu paclitaxel tiếp xúc với niêm mạc thì nên rửa kỹ niêm mạc bằng nước. Khi hít vào, đã có báo cáo bị khó thở, đau ngực, rát cổ họng, và buồn nôn.

Chuẩn bị để cho dùng thuốc qua tiêm truyền tĩnh mạch: Trong quá trình pha loãng dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền, kim pha chế hoặc các thiết bị tương tự có gai không nên được sử dụng với lọ paclitaxel vì chúng có thể làm hỏng nút gây mất tính toàn vẹn vô trùng của dung dịch.

Trước khi tiêm truyền, paclitaxel phải được pha loãng thành dung dịch sẵn sàng để sử dụng cho tiêm truyền (0,3 đến 1,2 mg/ml) sử dụng kỹ thuật vô trùng với một trong các dung dịch sau:

- Dung dịch natri clorua 9 mg/ml (0,9%) để tiêm truyền,
- Dung dịch glucose 50 mg/ml (5%) để tiêm truyền,

Khi pha loãng, dung dịch tiêm truyền sẵn sàng để sử dụng chỉ được dùng một lần.

Để biết cách bảo quản dung dịch tiêm truyền sẵn sàng để sử dụng, xem mục 6.3.

Dung dịch tiêm truyền sẵn sàng để sử dụng nên được kiểm tra bằng mắt để xem có hạt vật chất và bị biến màu không.

Sau khi chuẩn bị, dung dịch có thể bị đục, do phương tiện hình thành, và không được loại bỏ bằng cách lọc. Tuy nhiên việc bị đục không ảnh hưởng đến hiệu lực của sản phẩm. Dung dịch tiêm truyền phải được cho dùng qua bộ lọc trong dây truyền với màng vi xốp không lớn hơn 0,22 micron. Không thấy bị giảm hiệu lực đáng kể sau khi truyền mô phỏng dung dịch qua tĩnh mạch có chứa bộ lọc trong dây truyền (0,22 micron).

Đã có một số báo cáo về kết tủa trong khi tiêm truyền paclitaxel, với kết tủa thường diễn ra vào cuối giai đoạn tiêm truyền 24 giờ. Để giảm nguy cơ kết tủa, paclitaxel nên được sử dụng càng sớm càng tốt sau khi pha loãng và không nên lắc hoặc khuấy trộn quá mức. Dung dịch tiêm truyền phải được kiểm tra thường xuyên trong quá trình tiêm truyền và nên ngừng tiêm truyền nếu kết tủa xảy ra.

Để giảm thiểu tình trạng bệnh nhân tiếp xúc với DEHP mà có thể bị thôi nhiễm từ túi truyền, dây truyền bằng PVC dẻo, hoặc dụng cụ y tế khác, dung dịch paclitaxel pha loãng nên được bảo quản trong chai không có PVC (thủy tinh, polypropylene) hoặc túi nhựa (polypropylene, polyolefin) và cho dùng qua dây truyền lót polyethylene. Sử dụng các thiết bị lọc kết hợp đầu vào ngăn và/hoặc đầu ra cắm ống nhựa PVC dẻo đã không thôi nhiễm đáng kể DEHP.

Thải bỏ: Tất cả các vật phẩm được sử dụng để chuẩn bị, cho dùng, tiêm truyền, hoặc tiếp xúc với paclitaxel nên được để trong hộp chứa an toàn thích hợp và thải bỏ theo hướng dẫn về thao tác với các thuốc gây độc tế bào.

7. NHÀ SẢN XUẤT

Hospira Australia Pty Ltd.

1-5, 7-23 and 25-39 Lexia Place Mulgrave VIC 3170 Úc

8. NGÀY HIỆU CHỈNH VĂN BẢN:

TM Trademark



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh