

223/84

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/12/2013



EBEWE Pharma
Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-4866 Unterach / Austria

Sau khi nhập hàng với nhãn gốc về Việt Nam, nhãn phụ tiếng Việt sẽ được dán ở Việt Nam để phù hợp với quy chế nhãn trước khi bán ra thị trường

Etikette AMP ☐ / DST ☒
CARINI-Standard 2007

Artikelnummer: 734034-01 (inkl. Klischeevermerk):

Format: 38 x 18 mm

Farben: ☐ schwarz C

☐

☐ Pantone 185 C

☐ Pantone 226 C

Eindruckfeld rechts: 6 mm ☐ 8 mm ☒

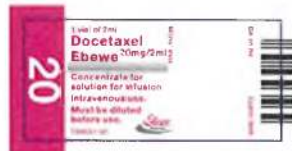
Code: 2182

Seite: rechts(DST) ☒ links (AMP) ☒

Stellung: M4

GENEHMIGT

Von lechnpam , 08:05, 10.12.2009



hd

EBEWE Pharma
Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-4866 Unterach / Austria





Sau khi nhập hàng với nhãn gốc về Việt Nam, nhãn phụ tiếng Việt sẽ được dán ở Việt Nam để phù hợp với quy chế nhãn trước khi bán ra thị trường

GENEHMIGT

Von lechnpam , 08:02, 10.12.2009

80

1 vial of 8ml

Docetaxel

Ebewe 80mg/8ml

Concentrate for solution for infusion. Intravenous use.

Manufacturer:
EBEWE Pharma
Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-4866 Unterach, AUSTRIA

1 vial contains 80mg docetaxel, polysorbate 80, citric acid anhydrous, macrogol 300 and ethanol. Must be diluted before use. For single use only. Keep out of the reach and sight of children. Store at room temperature not over 25°C. Do not refrigerate or freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Manuf. date

Batch No

Expiry date

Ebewe PHARMA

733021-01

80

1 vial of 8ml

Docetaxel

Ebewe 80mg/8ml

Concentrate for solution for infusion. Intravenous use

Manufacturer:
EBEWE Pharma
Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-4866 Unterach, AUSTRIA

1 vial contains 80mg docetaxel, polysorbate 80, citric acid anhydrous, macrogol 300 and ethanol. Must be diluted before use. For single use only. Keep out of the reach and sight of children. Store at room temperature not over 25°C. Do not refrigerate or freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Manuf. date

Batch No

Expiry date

Ebewe PHARMA

733021-01

EBEWE Pharma

Ges.m.b.H. Nfg.KG

A-4866 Unterach / Austria

Etikette AMP ● / DST ●

CARINI-Standard 2007

Artikelnummer: 733021 - 01 (inkl. Klischeevermerk):

Format: 62 x 21 mm

Farben: ● Pantone 185 C

● Schwarz C

● Pantone 226 C

Eindruckfeld rechts: 6 mm ●

8 mm ●

Code: 979

Seite: rechts(DST) ● links (AMP) ●

Stellung: M4

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc dùng theo đơn bác sĩ.

DOCETAXEL “EBEWE”

- Dạng thuốc** : Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền
- Hãng sản xuất** : Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG
Mondseestraße 11, A-4866 Unterach am Attersee, Cộng hòa Áo
- Thành phần** : Mỗi lọ dung dịch đậm đặc để pha thành dung dịch tiêm truyền chứa 20 mg, 80mg Docetaxel. Một ml dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền chứa 10mg docetaxel là hoạt chất chính.
Tá dược: Citric Acid Anhydrous, Macrogol 300, Polysorbate 80, Ethyl alcohol.

1. Tính chất dược lực học

Nhóm tác dụng dược lý: Taxan, mã ATC: L01CD02

Cơ chế tác dụng

Docetaxel là một thuốc chống tân sinh có tác dụng kích thích sự bó chặt các tubulin thành cấu trúc vi ống bền vững và ức chế sự phân rã của các bó tubulin này dẫn đến giảm rõ rệt các tubulin tự do. Việc gắn docetaxel vào cấu trúc vi ống không làm thay đổi số lượng của các phần tử tubulin.

Trên *in vitro*, docetaxel cho thấy tác dụng phá vỡ mạng lưới vi ống của tế bào vốn là cấu trúc cần thiết cho chức năng tế bào sống trong kỳ nguyên phân và kỳ trung gian.

Tác dụng dược lý

In vitro, docetaxel cho thấy tác dụng gây độc tế bào chống lại một số dòng tế bào khối u người và chuột, chống lại các tế bào khối u người vừa bị cắt bỏ trong các nghiên cứu trên tế bào vô tính. Docetaxel đạt nồng độ cao trong tế bào với thời gian lưu lại trong tế bào lâu. Hơn nữa, docetaxel được chỉ ra là có hoạt tính trên một số - nhưng không phải là tất cả - dòng tế bào có biểu hiện quá mức p-glycoprotein là protein được mã hóa bởi gen kháng đa thuốc. *In vivo*, docetaxel hoạt động độc lập và có phổ rộng về hoạt tính chống ung thư trên thực nghiệm chống lại khối u ghép tiền triển ở người và chuột.

Dữ liệu lâm sàng

Ung thư vú

DOCETAXEL phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid: liệu pháp hỗ trợ

Các dữ liệu từ một thử nghiệm ngẫu nhiên mở nhãn đa trung tâm hỗ trợ cho việc sử dụng docetaxel trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vú, hạch dương tính, giai đoạn có thể phẫu thuật được và KPS $\geq 80\%$, ở độ tuổi từ 18 đến 70. Sau khi phân tầng theo số lượng bạch huyết dương tính (1-3, 4+), 1491 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để điều trị

bằng docetaxel 75mg/m² dùng thuốc trong 1- giờ sau khi doxorubicin 50mg/m² và cyclophosphamid 500mg/m² (nhóm điều trị TAC), hoặc doxorubicin 50mg/m² theo sau là fluorouracil 500mg/m² và cyclophosphamid.500mg/m² (nhóm điều trị FAC). Cả 2 liệu trình này đều được chỉ định mỗi 3 tuần 1 lần cho 6 chu kỳ điều trị. Docetaxel được sử dụng qua tiêm truyền trong 1 giờ, tất cả các thuốc khác được tiêm tĩnh mạch trực tiếp (intravenous bolus) vào ngày thứ nhất. G-CSF được chỉ định để dự phòng thứ phát ở bệnh nhân có tiền sử giảm bạch cầu trung tính có biến chứng (sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài và nhiễm khuẩn). Bệnh nhân trong nhóm TAC được chỉ định kháng sinh dự phòng là ciprofloxacin 500 mg đường uống 2 lần/ ngày trong 10 ngày bắt đầu từ ngày thứ 5 của mỗi chu kỳ điều trị hoặc tương đương. Trong cả 2 nhóm điều trị, sau chu kỳ hóa trị cuối cùng, bệnh nhân có các thụ thể estrogen và progesterone dương tính được điều trị bằng tamoxifen 20mg mỗi ngày cho đến 5 năm. Liệu pháp phóng xạ hỗ trợ được áp dụng theo như hướng dẫn điều trị của bệnh viện tham gia nghiên cứu và đã thực hiện cho 69% bệnh nhân trong nhóm điều trị TAC và 72% bệnh nhân trong nhóm điều trị FAC. Một phân tích giữa kỳ đã được thực hiện với trung vị thời gian theo dõi là 55 tháng. Thời gian sống sót không có bệnh ở nhóm TAC dài hơn đáng kể so với nhóm FAC đã được thể hiện rõ. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm ở nhóm TAC giảm so với nhóm FAC (25% so với 32% tương ứng), chẳng hạn như giảm nguy cơ hoàn toàn là 7% p=0.001. Tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm tăng đáng kể ở nhóm ATC so với nhóm FAC (87% so với 81% tương ứng) chẳng hạn như giảm tuyệt đối về nguy cơ tử vong là 6% p=0.008). Nhóm bệnh nhân điều trị TAC được phân tích theo các yếu tố tiên lượng chính được xác định tiên cứu như sau:

Nhóm bệnh nhân	Số lượng bệnh nhân	Sống sót không có bệnh			Sống sót chung		
		Tỉ số rủi ro*	95%CI	p=	Tỉ số rủi ro*	95%CI	p
Số hạch dương tính							
Chung	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Tỉ số rủi ro nhỏ hơn 1 biểu thị thời gian sống sót không có bệnh và sống sót chung của nhóm TAC kéo dài hơn so với nhóm FAC.

Các tác dụng có lợi của nhóm TAC chưa được chứng minh ở các bệnh nhân có 4 hạch bạch huyết dương tính hoặc nhiều hơn (37% số đối tượng) trong giai đoạn phân tích giữa kỳ. Hiệu quả thu được ở nhóm bệnh nhân này ít hơn so với các bệnh nhân có 1-3 hạch dương tính. Tỷ lệ lợi ích/ nguy cơ không được xác định một cách đầy đủ ở các bệnh nhân có 4 hoặc nhiều hơn 4 hạch dương tính trong thời gian phân tích này.

DOCETAXEL đơn trị liệu

Hai nghiên cứu so sánh pha III ngẫu nhiên, bao gồm tổng số 326 bệnh nhân ung thư vú di căn điều trị thất bại với các tác nhân alkyl và 392 bệnh nhân thất bại với anthracyclin, tiến hành với docetaxel mức liều khuyến nghị và chế độ liều là 100mg/m² mỗi 3 tuần 1 lần.

Đối với bệnh nhân thất bại với tác nhân alkyl, docetaxel được so sánh với doxorubicin (75mg/m² mỗi 3 tuần 1 lần). Không ảnh hưởng đến thời gian sống sót chung (docetaxel 15 tháng so với doxorubicin 14 tháng, p=0,38) hoặc thời gian để bệnh tiến triển (docetaxel 27 tuần so với doxorubicin 23 tuần p=0,54), docetaxel làm tăng tỉ lệ đáp ứng (52% so với 37%, p=0,01) và rút ngắn thời gian để có đáp ứng (12 tuần so với 23 tuần, p=0,007). 3 bệnh nhân điều trị docetaxel (2%) bị ngừng điều trị do ứ dịch, trong khi 15 bệnh nhân điều trị doxorubicin (9%) ngừng điều trị do độc tính trên tim (trong đó 3 trường hợp bị suy tim xung huyết dẫn đến tử vong).

Đối với các bệnh nhân thất bại điều trị với anthracyclin, docetaxel được so sánh với mitomycin C phối hợp với vinblastin (12mg/m² mỗi 6 tuần 1 lần và 6mg/m² mỗi 3 tuần 1 lần). Docetaxel làm tăng tỉ lệ đáp ứng (33% so với 12%, p<0,0001), kéo dài thời gian để bệnh tiến triển (19 tuần so với 11 tuần, p=0,004) và kéo dài thời gian sống sót chung (11 tháng so với 9 tháng, p=0,01).

Trong suốt 2 nghiên cứu pha III này, hồ sơ an toàn của docetaxel phù hợp với hồ sơ an toàn quan sát được trong nghiên cứu pha II (xem mục “Tác dụng không mong muốn”).

Một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm, mở nhãn đã được tiến hành để so sánh docetaxel đơn trị liệu và paclitaxel trong điều trị ung thư vú tiến triển trên bệnh nhân đã được điều trị từ trước với anthracyclin. Tổng số 449 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị hoặc docetaxel đơn trị liệu 100mg/m² tiêm truyền trong 1 giờ hoặc paclitaxel 175mg/m² tiêm truyền trong 3 giờ. Cả 2 chế độ này được thực hiện mỗi 3 tuần 1 lần.

Không ảnh hưởng đến tiêu chí nghiên cứu chính, tỉ lệ đáp ứng chung (32% so với 25%, p=0,10), docetaxel kéo dài khoảng thời gian trung bình để bệnh tiến triển (24,6 tuần so với 15,6 tuần; p<0,01) và thời gian sống sót trung bình (15,3 tháng so với 12,7 tháng; p=0,03).

Các biến cố bất lợi mức độ 3/4 được nhận thấy ở nhóm đơn trị liệu docetaxel (55,4%) so với nhóm paclitaxel (23%).

DOCETAXEL trong phối hợp với doxorubicin

Một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên qui mô lớn bao gồm 429 bệnh nhân bị ung thư di căn mà chưa được điều trị trước đó, đã được tiến hành với doxorubicin (50mg/m²) phối hợp với docetaxel (75mg/m²) (nhóm AT) so với doxorubicin (60mg/m²) phối hợp với

cyclophosphamid ($600\text{mg}/\text{m}^2$ (nhóm AC). Cả 2 phác đồ thuốc này được thực hiện vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 3 tuần.

Thời gian để bệnh tiến triển (TTP) kéo dài hơn rõ rệt ở nhóm AT so với nhóm AC, $p=0,0138$. TTP trung bình của nhóm AT là 37,3 tuần (95%CI: 33,4-42,1) và 31,9 tuần (95% CI: 27,4-36,0) trong nhóm AC.

Tỉ lệ đáp ứng chung (ORR) ở nhóm AT cao hơn rõ rệt so với nhóm AC, $p=0,009$. ORR ở nhóm AT là 59,3% (95%CI: 52,8-65,9) so với 46,5% ở nhóm AC (95% CI: 39,8-53,2). Trong thử nghiệm này, người ta nhận thấy nhóm AT có tỉ lệ cao hơn về giảm bạch cầu trung tính nặng (90% so với 68,6%), giảm bạch cầu trung tính kèm sốt cao hơn (33,3% so với 10%), nhiễm khuẩn (8% so với 2,4%), tiêu chảy (7,5% so với 1,4%), mệt mỏi/suy nhược (8,5% so với 2,4%) và đau (2,8% so với 0%) so với nhóm AC. Mặt khác, nhóm AC có tỉ lệ bị thiếu máu nặng cao hơn so với nhóm AT (15,8% so với 8,5%), hơn nữa tỉ lệ độc tính trên tim mạch cũng cao hơn như suy tim xung huyết (3,8% so với 2,8%), giảm LVEF tuyệt đối $\geq 20\%$ (13,1% so với 6,1%), giảm LVEF tuyệt đối $\geq 30\%$ (6,2% so với 1,1%). Chết do nhiễm độc xảy ra ở 1 bệnh nhân trong nhóm AT (suy tim xung huyết) và 4 bệnh nhân trong nhóm AC (1 người do sốc nhiễm khuẩn và 3 người do suy tim xung huyết).

Trong cả 2 nhóm, chất lượng cuộc sống xác định bằng bản câu hỏi EORTC là tương tự nhau và ổn định trong suốt thời gian điều trị và theo dõi.

DOCETAXEL trong phối hợp với trastuzumab

Docetaxel trong phối hợp với trastuzumab được nghiên cứu để điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn có khối u có biểu hiện quá mức HER2, và ở bệnh nhân trước đó không được điều trị hóa liệu cho ung thư di căn. 186 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị docetaxel ($100\text{mg}/\text{m}^2$) kèm hoặc không kèm với trastuzumab; 60% bệnh nhân được điều trị hóa trị liệu hỗ trợ bằng thuốc nhóm anthracyclin trước đó. Docetaxel phối hợp với trastuzumab có hiệu quả ở bệnh nhân có hay không được điều trị anthracyclin hỗ trợ trước đó. Phương pháp chính được dùng để xác định HER2 dương tính trong thử nghiệm này là hóa mô miễn dịch (IHC). Một số ít bệnh nhân được kiểm tra bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang FISH (fluorescence in-situ hybridization). Trong thử nghiệm này, 87% bệnh nhân mắc bệnh có IHC 3+, và 95% bệnh nhân tham gia mắc bệnh có IHC3+ và/hoặc FISH dương tính. Các kết quả về hiệu quả của thuốc được tóm tắt trong bảng sau đây:

Thông số	Docetaxel phối hợp với trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Tỉ lệ đáp ứng (95%CI)	61% (50 - 71)	34% (25-45)

Trung vị thời gian đáp ứng (tháng) (95%CI)	11,4 (9,2 - 15,0)	5,1 (4,4 - 6,2)
TTP trung bình (tháng) (95%CI)	10,6 (7,6 - 12,9)	5,7 (5,0 - 6,5)
Trung vị thời gian sống sót (tháng) (95%CI)	30,5 ² (26,8 - ne)	22,1 ² (17,6 - 28,9)

TTP thời gian để bệnh tiến triển; “ne” là không thể dự đoán được hoặc chưa xác định được.

¹Áp dụng phép phân tích toàn bộ (có ý định điều trị)

²Trung vị thời gian sống sót ước tính

DOCETAXEL phối hợp với capecitabin

Các dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng pha III có đối chứng, ngẫu nhiên và đa trung tâm đã hỗ trợ cho việc sử dụng docetaxel phối hợp với capecitabin trong điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tiến triển khu trú sau khi thất bại với hóa trị liệu gây độc tế bào, bao gồm một anthracyclin. Trong thử nghiệm này, 255 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng docetaxel (75mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, mỗi 3 tuần một lần) và capecitabin 1.250mg/m² 2 lần / ngày trong 2 tuần sau đó nghỉ 1 tuần). 256 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị bằng docetaxel đơn trị liệu (100mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, mỗi 3 tuần một lần). Sự sống sót cao hơn ở nhóm điều trị bằng docetaxel phối hợp capecitabin (p=0,0126). Trung vị thời gian sống sót là 442 ngày (docetaxel + capecitabin) so với 352 ngày (docetaxel đơn trị liệu). Tỷ lệ đáp ứng khách quan chung trên tất cả các đối tượng được lựa chọn ngẫu nhiên (đánh giá của nhà nghiên cứu) là 41,6% (docetaxel + capecitabin) so với 29,7% (docetaxel đơn trị liệu); p=0,0058. Thời gian để bệnh tiến triển ưu thế hơn ở nhóm phối hợp capecitabin và docetaxel (p<0,0001). Trung vị thời gian để bệnh tiến triển là 186 ngày (docetaxel + capecitabin) so với 128 ngày (docetaxel đơn trị liệu).

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Bệnh nhân được điều trị hóa trị liệu từ trước, có kèm hoặc không kèm điều trị phóng xạ.

Trong một nghiên cứu pha III trên bệnh nhân đã được điều trị trước đó, thời gian để bệnh tiến triển (12,3 tuần so với 7 tuần) và sự sống sót chung kéo dài một cách đáng kể khi điều trị docetaxel 75mg/m² so với Chăm sóc Hỗ trợ Tốt nhất (Best Supporting Care - BSC). Tỷ lệ sống sót 1 năm cũng cao hơn đáng kể ở nhóm docetaxel (40%) so với nhóm BSC (16%). Tỷ lệ sử dụng thuốc giảm đau morphin (p<0,01), thuốc giảm đau không phải morphin

($p < 0,01$), các thuốc khác liên quan đến bệnh ($p = 0,06$), và điều trị phóng xạ ($p < 0,01$) thấp hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ so với nhóm BSC.

Tỉ lệ đáp ứng chung là 6,8% trên các bệnh nhân có thể đánh giá được, trung vị khoảng thời gian đáp ứng là 26,1 tuần.

DOCETAXEL trong phối hợp với các thuốc platin trên các bệnh nhân chưa được điều trị hóa trị liệu.

Trong một nghiên cứu pha III, 1218 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở giai đoạn IIIB hoặc IV không thể cắt bỏ được, với KPS 70% hoặc hơn, và những bệnh nhân không điều trị hóa trị liệu trước đó cho tình trạng này, được lựa chọn ngẫu nhiên để điều trị docetaxel (T) $75\text{mg}/\text{m}^2$ tiếp theo ngay sau đó là cisplatin (Cis) $75\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền 30-60 phút, mỗi 3 tuần một lần, docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền trong 1 giờ phối hợp với carboplatin (AUC $6\text{mg}/\text{ml} \cdot \text{phút}$) tiêm truyền 30-60 phút, mỗi 3 tuần 1 lần, hoặc vinorelbin (V) $25\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền trong 6-10 phút vào các ngày 1, 8, 15, 22 tiếp theo sau đó tiêm truyền cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ chỉ định vào ngày 1 của các đợt điều trị, lặp lại 4 tuần 1 lần.

Các dữ liệu về sự sống sót, trung vị thời gian để bệnh tiến triển và tỉ lệ đáp ứng của 2 nhóm trong nghiên cứu này được thể hiện trong bảng sau đây:

	Tcis n=408	Vcis n=404	Phân tích thống kê
Sống sót chung (Kết quả chính):			
Trung vị thời gian sống sót (tháng)	11,3	10,1	Tỉ số rủi ro: 1,122 [97,2%CI: 0,937; 1,342]*
Sống sót 1 năm (%)	46	41	Khác biệt trong điều trị: 5,4% [95%CI: -1,1; 12,0]
Sống sót 2 năm (%)	21	14	Khác biệt trong điều trị: 6,2% [95%CI: 0,2; 12,3]
Thời gian trung bình để bệnh tiến triển (tuần)	22,0	23,0	Tỉ số rủi ro: 1,032 [95%CI: 0,876; 1,216]
Tỉ lệ đáp ứng chung (%)	31,6	24,5	Khác biệt trong điều trị: 7,1% [95%CI: 0,7; 13,5]

* Hiệu chỉnh cho so sánh bội và điều chỉnh các yếu tố phân tầng (giai đoạn bệnh và vùng điều trị) dựa trên quần thể bệnh nhân có thể đánh giá được.

Các kết quả nghiên cứu phụ bao gồm biến đổi đau, đánh giá chất lượng cuộc sống toàn bộ bằng EuroQoL-5D, thang điểm Triệu chứng của Ung thư Phổi, và những thay đổi trong

thang điểm biểu hiện trạng thái chức năng Kamofsky (KPS). Các kết quả phụ này giúp hỗ trợ cho kết quả chính.

Trong phối hợp docetaxel/carboplatin, không chứng minh được có hiệu quả tương đương cũng như hiệu quả hơn khi so sánh với phối hợp điều trị VCis.

Ung thư tiền liệt tuyến

Hiệu quả và tính an toàn của docetaxel khi phối hợp với prednisone hoặc prednisolon trên bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn kháng hormone được đánh giá trong một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên đa trung tâm. Tổng số 1006 bệnh nhân có KPS ≥ 60 được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị sau đây:

- Docetaxel 75mg/m² mỗi 3 tuần 1 lần cho 10 đợt điều trị.
- Docetaxel 30mg/m² dùng mỗi tuần trong 5 tuần đầu tiên của một đợt điều trị 6 tuần gồm 5 chu kỳ điều trị.
- Mitoxantron 12mg/m² 3 tuần 1 lần trong 10 đợt điều trị.

Cả 3 chế độ điều trị này được chỉ định phối hợp với prednisone hoặc prednisolon 5 mg 2 lần 1 ngày dùng liên tục.

Bệnh nhân được điều trị docetaxel 3 tuần 1 lần đã chứng minh được thời gian sống sót chung kéo dài hơn đáng kể so với khi điều trị bằng mitoxantron. Nhận thấy nhóm điều trị hàng tuần bằng docetaxel có tăng thời gian sống sót nhưng không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng điều trị bằng mitoxantron. Tiêu chí hiệu quả của nhóm điều trị docetaxel so với nhóm chứng được tóm tắt trong bảng sau:

Kết quả nghiên cứu	Docetaxel mỗi 3 tuần 1 lần	Docetaxel mỗi tuần	Mitoxantron mỗi 3 tuần 1 lần
Số bệnh nhân	335	334	337
Trung vị thời gian sống sót (tháng)	18,9	17,4	16,5
95%CI	(17,0 - 21,2)	(15,7 - 19,0)	(14,4 - 18,6)
Tỉ số rủi ro	0,761	0,912	--
95%CI	(0,619 - 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
Giá trị p ⁺	0,0094	0,3624	--
Số bệnh nhân	291	282	300
Tỉ lệ đáp ứng PSA ^{**}	45,4	47,9	31,7
95%CI	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
Giá trị p [*]	0,0005	< 0,0001	--
Số bệnh nhân	153	154	157
Tỉ lệ đáp ứng đau (%)	34,6	31,2	21,7
95%CI	(27,1 - 42,2)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)

Giá trị p*	0,0107	0,0798	--
Số bệnh nhân	141	134	137
Tỉ lệ đáp ứng khối u (%)	12,1	8,2	6,6
95%CI	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,0)
Giá trị p*	0,1112	0,5853	--

* Kiểm định log-rank đã phân tầng

* Ngưỡng cho ý nghĩa thống kê – 0,0175

** Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt

Thực tế cho thấy docetaxel điều trị hàng tuần có tính an toàn cao hơn một chút so với docetaxel điều trị mỗi 3 tuần một lần, một số bệnh nhân nhất định có thể thấy được hiệu quả của việc điều trị docetaxel mỗi tuần 1 lần.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê quan sát được giữa các nhóm điều trị cho chỉ số Chất lượng Cuộc sống Toàn bộ (Global Quality of Life).

Ung thư biểu mô tuyến dạ dày

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, biết tên thuốc (nhân mờ), đa trung tâm được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của docetaxel trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn, kể cả ung thư biểu mô tuyến đoạn nối dạ dày-thực quản, bệnh nhân chưa điều trị hóa trị liệu trước đó cho bệnh di căn. Tổng số 445 bệnh nhân có KPS > 70 được điều trị hoặc bằng docetaxel(T) (75mg/m² vào ngày 1) phối hợp với cisplatin (C) (75mg/m² vào ngày 1) và 5-fluorouracil (F) (750mg/m² mỗi ngày trong 5 ngày), hoặc cisplatin (100mg/m² vào ngày 1) và 5-fluorouracil (1000mg/m² mỗi ngày trong 5 ngày). Độ dài một chu kỳ điều trị là 3 tuần cho nhóm TCF và 4 tuần cho nhóm CF. Số chu kỳ điều trị trung bình cho mỗi bệnh nhân là 6 (biến thiên từ 1-16) trong nhóm TCF so với 4 (biến thiên từ 1 - 12) trong nhóm CF. Thời gian để bệnh tiến triển (TTP) là kết quả nghiên cứu chính. Tỉ lệ giảm nguy cơ tiến triển của bệnh là 32,1% và có liên quan với TTP kéo dài hơn đáng kể (p=0,0004) thiên về nhóm TCF. Sự sống sót chung kéo dài hơn đáng kể ở nhóm TCF (p=0,0201) với tỉ lệ giảm nguy cơ tử vong là 22,7%. Hiệu quả thu được được tóm tắt trong bảng sau:

Hiệu quả của docetaxel trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày

Kết quả	TCF n = 221	CF n = 224
Trung vị TTP (tháng) (95%CI)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Tỉ số rủi ro (95%CI)	1,473 (1,189 - 1,825)	
Giá trị p*	0,0004	
Trung vị thời gian sống sót (tháng) (95%CI)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)

Ước tính 2 năm (%)	18,4	8,8
Tỉ số rủi ro (95%CI)	1,923 (1,041 - 1,606)	
Giá trị p*	0,0201	
Tỉ lệ đáp ứng chung (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Giá trị p	0,0106	
Bệnh tiến triển khi đáp ứng chung tốt nhất (%)	16,7	25,9

* Kiểm định log rank không phân tầng

Các phân tích phân nhóm từ bệnh nhân qua độ tuổi, giới tính và chủng tộc thiên lệch một cách nhất quán cho nhóm TCF so với nhóm CF.

Một phân tích cập nhật về sự sống sót được tiến hành với khoảng thời gian theo dõi trung bình 41,6 tháng đã không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê mặc dù kết quả luôn thiên về nhóm TCF và cho thấy lợi ích thu được từ nhóm TCF cao hơn rõ rệt so với nhóm CF trong khoảng thời gian theo dõi 18 đến 30 tháng.

Nhìn chung, chất lượng cuộc sống (QoL) và các lợi ích trên lâm sàng cho thấy sự cải thiện thiên về nhóm TCF một cách nhất quán. Bệnh nhân được điều trị trong nhóm TCF có thời gian để giảm 5% tình trạng sức khỏe toàn bộ kéo dài hơn dựa trên bảng câu hỏi QLQ-C30 ($p=0,0121$) và thời gian để điểm biểu hiện trạng thái chức năng Karnofsky xấu đi một cách rõ rệt cũng kéo dài hơn ($p=0,0088$) so với các bệnh nhân điều trị trong nhóm CF.

Ung thư đầu và cổ

Hóa trị liệu gây đáp ứng sau đó dùng xạ trị (TAX323)

Tính an toàn và hiệu quả của docetaxel trong điều trị gây đáp ứng cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ (SCCHN) được đánh giá trong một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, nhân mở (biết tên thuốc), đa trung tâm (TAX323). Trong nghiên cứu này, 358 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển cục bộ không phẫu thuật được và trạng thái biểu hiện WHO là 0 hoặc 1, được chọn lọc ngẫu nhiên vào 1 trong 2 nhóm điều trị. Bệnh nhân trong nhóm docetaxel được điều trị docetaxel (T) 75mg/m² theo sau là cisplatin (P) 75mg/m² tiếp theo là 5-fluorouracil (F) 750mg/m² mỗi ngày tiêm truyền liên tục trong 5 ngày. Chế độ này được chỉ định 3 tuần 1 lần cho 4 chu kỳ điều trị nếu có ít nhất 1 đáp ứng nhẹ (giảm > 25% kích thước khối u được đo theo cả 2 chiều) đã được nhận thấy sau 2 chu kỳ điều trị. Cuối đợt hóa trị liệu, với khoảng cách tối thiểu 4 tuần và tối đa 7 tuần, bệnh nhân không tiến triển bệnh được điều trị tiếp với xạ trị (RT) theo hướng dẫn điều trị của cơ sở trong 7 tuần (TPF/RT). Bệnh nhân ở nhóm đối chứng được điều trị cisplatin (P) 100mg/m² sau đó là 5-fluorouracil (F) 1000mg/m² mỗi ngày trong 5 ngày. Chế độ liệu này được chỉ định mỗi 3 lần 1 tuần cho 4 chu kỳ điều trị nếu như có ít nhất 1 đáp ứng nhẹ (giảm ≥ 25% kích thước khối u đo được theo cả 2

chiều) đã được nhận thấy sau 2 chu kỳ điều trị. Cuối đợt hóa trị liệu với khoảng thời gian tối thiểu 4 tuần và tối đa 7 tuần, bệnh nhân không tiến triển bệnh được điều trị tiếp bằng xạ trị theo hướng dẫn điều trị của cơ sở trong 7 tuần (PF/RT). Liệu pháp điều trị tại chỗ/tại vùng bằng xạ trị tiến hành theo phân liều thông thường (1,8Gy - 2,0Gy 1 lần/ ngày, 5 ngày/tuần với tổng liều 66 đến 70Gy), hoặc các chế độ xạ trị liều cao/xạ trị cường độ mạnh (2 lần/ngày, khoảng cách tối thiểu giữa các phân liều là 6 giờ, 5 ngày/ tuần). Tổng liều 70Gy được khuyến cáo cho chế độ xạ trị cường độ mạnh và 74Gy cho xạ trị liều cao. Phẫu thuật cắt bỏ được cho phép sau khi điều trị hóa trị liệu, trước hoặc sau khi xạ trị. Bệnh nhân trong nhóm TPF được điều trị kháng sinh dự phòng bằng ciprofloxacin 500mg đường uống 2 lần/ngày trong 10 ngày bắt đầu từ ngày thứ 5 của mỗi chu kỳ điều trị, hoặc tương đương. Kết quả chính của nghiên cứu này là sự sống sót không tiến triển (PFS) đã kéo dài hơn đáng kể ở nhóm TPF so với nhóm PF, $p=0,0042$ (trung vị PFS: 11,4 so với 8,3 tháng tương ứng) với khoảng thời gian theo dõi trung bình 33,7 tháng. Trung vị thời gian sống sót chung cũng kéo dài hơn rõ rệt ở nhóm TCF so với nhóm PF (Trung vị OS: 18,6 so với 14,5 tháng tương ứng) với nguy cơ tử vong giảm 28%, $p=0,0128$.

Hiệu quả thu được thể hiện ở bảng sau:

Hiệu quả của Docetaxel trong trị liệu gây đáp ứng trên bệnh nhân SCCHN tiến triển cục bộ không thể phẫu thuật (Phân tích Intent-to-Treat)

Kết quả nghiên cứu	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Trung vị thời gian sống sót không tiến triển bệnh (tháng) (95%CI)	11,4 (10,1 - 14,0)	8,3 (7,4 - 9,1)
Tỉ số rủi ro đã điều chỉnh (95%CI)	0,70 (0,55 - 0,89)	
Giá trị p*	0,0042	
Trung vị thời gian sống sót (tháng) (95%CI)	18,6 (15,7 - 24,0)	14,5 (11,6 - 18,7)
Tỉ số rủi ro (95%CI)	0,72 (0,56 - 0,93)	
Giá trị p**	0,0128	
Đáp ứng chung tốt nhất với hóa trị liệu (%) (95%CI)	67,8 (60,4 - 74,6)	53,6 (46,0 - 61,0)
Giá trị p***	0,006	
Đáp ứng chung tốt nhất với trị liệu nghiên cứu [hóa trị liệu +/- xạ trị] (%) (95%CI)	72,3 (65,1 - 78,8)	58,6 (51,0 - 65,8)

Giá trị p***	0,006	
Thời gian trung bình của đáp ứng với hóa trị liệu + xạ trị (tháng) (95%CI)	n-128 15,7 (13,4 - 24,6)	n-106 11,7 (10,2 - 17,4)
Tỉ số rủi ro (95%CI)	0,72 (0,52 - 0,99)	
Giá trị p**	0,0457	

Tỉ số rủi ro nhỏ hơn 1 thiên về nhóm docetaxel + cisplatin + 5-FU

* Mô hình Cox (điều chỉnh cho vị trí khối u nguyên phát, các giai đoạn lâm sàng T và N và PS WHO)

** Kiểm định logrank

*** Phép thử Chi-square

Các thông số về chất lượng cuộc sống

Bệnh nhân trong nhóm TCF có biểu hiện ít bị sút giảm đáng kể về số điểm sức khỏe toàn bộ so với bệnh nhân nhóm PF (p=0,01, sử dụng thang EORTC QLQ-C30).

Các thông số về lợi ích trên lâm sàng

Trên thang điểm trạng thái biểu hiện, phân nhóm thang điểm về đau và cô (PSS-HN) được thiết kế để đánh giá khả năng hiểu được lời nói, khả năng ăn uống nơi công cộng, và tính bình thường của chế độ ăn thiên về nhóm TPF rõ rệt so với nhóm PF.

Thời gian trung bình để có sự giám sát đầu tiên về điểm số trạng thái biểu hiện WHO dài hơn rõ rệt ở nhóm TPF so với nhóm PF. Điểm về cường độ đau được cải thiện trong suốt quá trình điều trị ở cả 2 nhóm cho thấy đủ khả năng kiểm soát đau.

Điều trị hóa trị liệu gây đáp ứng sau đó là hóa xạ trị (TAX324)

Tính an toàn và hiệu quả của docetaxel trong trị liệu gây đáp ứng cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào hình vảy ở đầu và cổ tiến triển cục bộ (SCCHN) được đánh giá trong một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên nhãn mờ (biết tên thuốc), đa trung tâm (TAX324). Trong nghiên cứu này, 501 bệnh nhân bị SCCHN tiến triển cục bộ và có trạng thái biểu hiện WHO mức 0 hoặc 1, được lựa chọn ngẫu nhiên vào một trong 2 nhóm. Các đối tượng của nghiên cứu bao gồm bệnh nhân mắc bệnh không thể phẫu thuật cắt bỏ được, bệnh nhân có xác suất chữa lành thấp với điều trị phẫu thuật, bệnh nhân nhắm tới bảo tồn cơ quan. Đánh giá về hiệu quả và tính an toàn chỉ tập trung vào các kết quả nghiên cứu chính về sống sót và sự thành công trong việc bảo tồn cơ quan vẫn chưa được chính thức lưu ý đến. Bệnh nhân trong nhóm docetaxel được điều trị docetaxel (T) 75mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch vào ngày 1 sau đó cisplatin(P) 100mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút đến 3 giờ, tiếp đó tiêm truyền tĩnh mạch 5-fluorouracil (F) 1000mg/m²/ngày liên tục từ ngày 1 đến ngày 4. Các chu kỳ điều trị lặp lại mỗi 3 tuần 1 lần trong 3 chu kỳ. Tất cả các bệnh nhân không tiến triển bệnh được điều

trị bằng hóa xạ trị (CRT) dựa theo thiết kế nghiên cứu (TPF/CRT). Bệnh nhân nhóm đối chứng được điều trị bằng cisplatin (P) 100mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút đến 3 giờ sau đó tiêm truyền tĩnh mạch 5-fluorouracil (F) 1000mg/m²/ngày liên tục từ ngày 1 đến ngày 5. Các chu kỳ điều trị lặp lại mỗi 3 tuần 1 lần trong 3 chu kỳ. Tất cả các bệnh nhân không tiến triển bệnh được điều trị CRT như thiết kế nghiên cứu (PF/CRT).

Bệnh nhân ở cả 2 nhóm điều trị được điều trị 7 tuần với CRT sau đó là hóa trị liệu gây đáp ứng với khoảng cách tối thiểu là 3 tuần và không dài hơn 8 tuần sau khi bắt đầu chu kỳ điều trị cuối cùng (ngày 22 đến ngày 56 của chu kỳ điều trị cuối cùng). Trong suốt quá trình xạ trị, carboplatin (AUC 1,5) được chỉ định hàng tuần tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ cho tối đa 7 liều. Xạ trị sử dụng thiết bị megavon phân liều 1 lần 1 ngày (2Gy/ngày, 5 ngày/tuần trong 7 tuần, với tổng liều từ 70-72Gy). Phẫu thuật ở vị trí bệnh nguyên phát và/hoặc cổ có thể được cân nhắc bất kì thời gian nào sau khi kết thúc hóa xạ trị. Tất cả các bệnh nhân trong nhóm điều trị có docetaxel của nghiên cứu này được chỉ định kháng sinh dự phòng. Kết quả chính về hiệu quả của thuốc trong nghiên cứu này, sự sống sót chung (OS) kéo dài hơn đáng kể (kiểm định log-rank, p=0,0058) với chế độ điều trị có docetaxel so với nhóm PF (OS trung vị: 70,6 so với 30,1 tháng tương ứng) và giảm 30% nguy cơ tử vong so với nhóm PF (tỉ số rủi ro (HR) = 0,70, 95% khoảng tin cậy (CI) = 0,54-0,90) với khoảng thời gian theo dõi trung bình là 41,9 tháng. Kết quả nghiên cứu phụ, PFS, đã chứng minh sự giảm 29% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong và sự cải thiện 22 tháng về trung vị thời gian PFS (35,5 tháng trong nhóm TPF và 13,1 tháng trong nhóm PF). Điều này cũng có ý nghĩa thống kê với HR bằng 0,71; 95%CI 0,56-0,90; kiểm định log-rank p=0,004. Các kết quả về hiệu quả điều trị thể hiện trong bảng sau đây:

Hiệu quả của docetaxel trong điều trị gây đáp ứng cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển cục bộ (Phân tích cho dự định điều trị)

Kết quả	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Trung vị thời gian sống sót chung (tháng) (95%CI)	70,06 (49,0 - NA)	30,1 (20,9 - 51,5)
Tỉ số rủi ro: (95%CI)	0,70 (0,54 - 0,90)	
Giá trị p*	0,0058	
Trung vị thời gian PFS (tháng) (95%CI)	35,5 (19,3 - NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Tỉ số rủi ro (95%CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	

Giá trị p ^{**}	0,004	
Đáp ứng chung tốt nhất (CR+PR) với hóa trị liệu (%)	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
(95%CI)		
Giá trị p ^{***}	0,070	
Đáp ứng chung tốt nhất (CR+PR) với trị liệu nghiên cứu [hóa trị liệu +/- xạ trị] (%)	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
(95%CI)		
Giá trị p ^{***}	0,209	

Tỉ số rủi ro nhỏ hơn 1 nghiêng về nhóm docetaxel + cisplatin + fluorouracil

* Kiểm định logrank không điều chỉnh

** Kiểm định logrank không điều chỉnh, không điều chỉnh cho so sánh bội

*** Kiểm định Chi-square, không điều chỉnh cho so sánh bội

NA- không thích hợp

2. Đặc tính dược động học

Dược động học của docetaxel được đánh giá trên bệnh nhân ung thư sau khi điều trị docetaxel 20-115mg/m² trong các nghiên cứu pha I. Một phân tích dược động học quần thể của docetaxel đã được tiến hành trên 577 bệnh nhân. Các thông số dược động học được ước tính trong mô hình này rất gần với các thông số được ước tính trong các nghiên cứu pha I. Dược động học của docetaxel không thay đổi theo tuổi và giới tính của bệnh nhân.

Hấp thu

Sau khi dùng một liều 100mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình thu được là 3,7µg/ml với AUC tương ứng là 4,6h.µg/ml.

Phân bố

Đặc tính dược động học của docetaxel không phụ thuộc mức liều và nhất quán, với mô thức dược động học 3 pha với thời gian bán hủy pha α, β, và γ tương ứng là 4 phút, 36 phút và 11,1 giờ. Một phần của pha sau là do sự thải ra chậm tương đối của docetaxel từ ngoại vi.

Docetaxel liên kết trên 96% với protein huyết tương.

Thải trừ

Giá trị trung bình của độ thanh thải toàn phần của cơ thể và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định tương ứng là 21 lít/giờ/m² và 113lít. Biến thiên giữa các cá thể về độ thanh thải toàn phần của cơ thể là xấp xỉ 50%. Một nghiên cứu về docetaxel-C¹⁴ đã được tiến hành trên 3 bệnh nhân ung thư. Docetaxel được thải trừ qua nước tiểu và phân theo con đường chuyển hóa oxy hóa qua cytochrom P450 của nhóm tert-butyl ester, trong vòng 7 ngày, lượng bài tiết qua nước tiểu chiếm 6% và qua phân là 75% của hoạt chất phóng xạ đã dùng. Khoảng 80%

hoạt chất phóng xạ được tìm thấy trong phân trong 48 giờ đầu dưới dạng một chất chuyển hóa không có hoạt tính chính và 3 chất chuyển hóa không có hoạt tính phụ và một lượng rất nhỏ thuốc không chuyển hóa.

Trong một số ít bệnh nhân (n=23) có các dữ liệu hóa lâm sàng biểu hiện suy chức năng gan nhẹ và vừa (nồng độ AST và/hoặc ALT cao gấp 1,5 lần ULN đồng thời alkaline phosphatase $\geq 2,5$ lần ULN), độ thanh thải toàn thân thấp hơn 27% so với mức bình thường. Độ thanh thải của docetaxel không bị biến đổi ở bệnh nhân ứ dịch nhẹ và vừa và không có dữ liệu nghiên cứu trên các bệnh nhân ứ dịch nặng.

Tương tác dược động học với các chất khác

Khi dùng trong điều trị phối hợp, docetaxel không ảnh hưởng đến độ thanh thải của doxorubicin và nồng độ doxorubicinol trong huyết tương (một chất chuyển hóa của doxorubicin). Dược động học của docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid không bị ảnh hưởng khi dùng phối hợp với nhau.

Nghiên cứu pha I đánh giá tác dụng của capecitabin trên dược động học của docetaxel và ngược lại cho thấy capecitabin không có tác dụng trên dược động học của docetaxel (C_{max} và AUC) và docetaxel không có tác động đến dược động học của một chất chuyển hóa có liên quan đến capecitabin 5'-DFUR.

Độ thanh thải của docetaxel trong phối hợp trị liệu với cisplatin tương tự với độ thanh thải của docetaxel trong đơn trị liệu. Đặc tính dược động học của cisplatin điều trị ngay sau khi tiêm truyền docetaxel tương tự với tính chất dược động học của cisplatin đơn trị liệu. Phối hợp điều trị của docetaxel, cisplatin và 5-fluorouracil trên 12 bệnh nhân có khối u đặc không có ảnh hưởng đến dược động học của mỗi thuốc riêng biệt. Tác dụng của prednisone trên dược động học của docetaxel được chỉ định điều trị sau khi điều trị chuẩn trước bằng dexamethason được nghiên cứu trên 42 bệnh nhân. Người ta không nhận thấy tác động của prednison trên dược động học của docetaxel.

3. Chỉ định điều trị

Ung thư vú

DOCETAXEL "EBEWE" phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamide được chỉ định điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vú có hạch bạch huyết dương tính, có thể phẫu thuật được.

DOCETAXEL "EBEWE" phối hợp với doxorubicin được chỉ định trong điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tiến triển cục bộ không được điều trị bằng liệu pháp gây độc tế bào trước đó.

DOCETAXEL “EBEWE” đơn trị liệu được chỉ định trong điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tiến triển cục bộ sau khi thất bại trong liệu pháp gây độc tế bào. Hóa trị liệu trước đó nên bao gồm một anthracycline hoặc một tác nhân alkyl hóa.

DOCETAXEL “EBEWE” phối hợp với trastuzumab được chỉ định trong điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn có biểu hiện quá mức thụ thể HER2 và cho bệnh nhân không được điều trị hóa trị liệu trước đó cho bệnh di căn.

DOCETAXEL “EBEWE” phối hợp với capecitabin được chỉ định trong điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tiến triển cục bộ sau khi thất bại trong liệu pháp gây độc tế bào. Liệu pháp điều trị trước đó nên bao gồm anthracycline.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

DOCETAXEL “EBEWE” được chỉ định trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ di căn hoặc tiến triển cục bộ sau khi thất bại trong hóa trị liệu trước đó.

DOCETAXEL “EBEWE” phối hợp với cisplatin được chỉ định bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ di căn hoặc tiến triển cục bộ không thể cắt bỏ được và không điều trị hóa trị liệu trước đó cho tình trạng bệnh này.

Ung thư tuyến tiền liệt

DOCETAXEL “EBEWE” phối hợp với prednisone hoặc prednisolon được chỉ định trong điều trị bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn kháng hormon.

Ung thư biểu mô tuyến dạ dày

DOCETAXEL “EBEWE” phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn bao gồm ung thư biểu mô tuyến đoạn nối dạ dày-thực quản không được điều trị hóa trị liệu trước đó cho bệnh di căn.

Ung thư cổ và đầu

DOCETAXEL “EBEWE” phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định trong điều trị gây đáp ứng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển cục bộ.

4. Liều lượng và cách dùng

Việc sử dụng docetaxel nên được kiểm soát bởi các đơn vị chuyên khoa trong điều trị hóa trị liệu gây độc tế bào và nên được sử dụng dưới sự giám sát của các bác sĩ có đủ kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư (xem mục “Thận trọng đặc biệt khi sử dụng”).

Mức liều khuyến cáo

Đối với ung thư cổ, đầu, dạ dày, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư vú, có thể chỉ định dùng trước corticosteroid đường uống như dexamethasone 16 mg/ngày (ví dụ 8 mg/lần, 2 lần/ngày) trong 3 ngày, bắt đầu 1 ngày trước khi dùng Docetaxel “Ebewe” trừ khi

có chống chỉ định (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”). G-CSF dự phòng có thể được chỉ định để làm giảm nguy cơ độc tính về máu.

Đối với ung thư tiền liệt tuyến, khi chỉ định đồng thời prednison hoặc prednisolon với docetaxel thì chế độ thuốc dùng trước trị liệu được khuyến cáo là dexamethason 8 mg, uống 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền Docetaxel “Ebewe” (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Docetaxel “Ebewe” được dùng tiêm truyền trong 1 giờ mỗi 3 tuần 1 lần. Xem chi tiết trong mục “Thận trọng đặc biệt khi sử dụng” về cách chuẩn bị dung dịch tiêm truyền.

Cần cẩn trọng khi tiêm truyền để tránh thoát mạch.

Ung thư vú

Trong điều trị hỗ trợ cho ung thư vú có hạch bạch huyết dương tính, mức liều khuyến cáo của Docetaxel “Ebewe” là 75mg/m^2 được truyền trong 1 giờ sau khi dùng doxorubicin 50mg/m^2 và cyclophosphamid 500mg/m^2 , mỗi 3 tuần 1 lần trong 6 chu kỳ điều trị (xem mục điều chỉnh liều trong khi điều trị).

Trong điều trị bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tiến triển cục bộ, mức liều khuyến cáo của Docetaxel “Ebewe” là 100mg/m^2 trong đơn trị liệu. Trong điều trị hàng đầu, Docetaxel “Ebewe” 75mg/m^2 được chỉ định phối hợp với doxorubicin (50mg/m^2).

Trong phối hợp với trastuzumab, mức liều khuyến cáo của Docetaxel “Ebewe” là 100mg/m^2 mỗi 3 tuần 1 lần, phối hợp với trastuzumab dùng mỗi tuần. Trong một thử nghiệm chính, Docetaxel “Ebewe” sẽ được bắt đầu tiêm truyền sau khi điều trị liều đầu tiên của trastuzumab. Các liều kế tiếp của docetaxel được chỉ định tiêm truyền ngay lập tức sau khi hoàn tất tiêm truyền trastuzumab nếu như mức liều trước của trastuzumab được dung nạp tốt. Xem tóm tắt đặc tính sản phẩm của trastuzumab về liều lượng và cách dùng trastuzumab.

Trong phối hợp với capecitabin, mức liều khuyến cáo của Docetaxel “Ebewe” là 75mg/m^2 mỗi 3 tuần 1 lần, phối hợp với capecitabin 1250mg/m^2 2 lần/ngày (trong vòng 30 phút sau bữa ăn) trong 2 tuần sau đó nghỉ 1 tuần. Xem tóm tắt đặc tính thuốc của capecitabin về việc tính liều cho capecitabin dựa trên diện tích bề mặt cơ thể.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ chưa được điều trị bằng hóa trị liệu, chế độ trị liệu được khuyến cáo là tiêm truyền Docetaxel “Ebewe” 75mg/m^2 tiếp theo ngay sau đó với cisplatin 75mg/m^2 tiêm truyền trong 30-60 phút. Đối với điều trị sau khi thất bại với hóa trị liệu bằng platin trước đó, mức liều khuyến cáo là 75mg/m^2 docetaxel dùng đơn độc.

Ung thư tiền liệt tuyến

Mức liều khuyến cáo của Docetaxel “Ebewe” là $75\text{mg}/\text{m}^2$. Prednison hoặc prednisolon 5mg dùng đường uống 2 lần/ ngày được dùng liên tục (xem mục “Tính chất dược lực học”).

Ung thư biểu mô tuyến da dày

Mức liều khuyến cáo của Docetaxel “Ebewe” là $75\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền trong 1 giờ, tiếp theo sau là cisplatin $75\text{mg}/\text{m}^2$ truyền trong 1 -3 giờ (truyền cả 2 thuốc chỉ trong ngày đầu tiên) sau đó là 5-fluorouracil $750\text{mg}/\text{m}^2$ mỗi ngày tiêm truyền liên tục trong 24 giờ trong 5 ngày bắt đầu sau khi kết thúc tiêm truyền cisplatin. Liệu trình được lặp lại mỗi 3 tuần 1 lần. Bệnh nhân phải được điều trị trước bằng thuốc chống nôn và biện pháp bù nước thích hợp khi điều trị bằng cisplatin. Nên dùng G-CSF dự phòng để làm giảm bớt nguy cơ gây độc về máu (xem “Điều chỉnh liều lượng trong khi điều trị”).

Ung thư đầu và cổ

Bệnh nhân phải được điều trị trước bằng thuốc chống nôn và có biện pháp bù nước thích hợp (trước và sau khi dùng cisplatin). Có thể dùng G-CSF dự phòng để làm giảm nguy cơ gây độc cho máu. Tất cả bệnh nhân trong các nhóm điều trị có docetaxel trong các nghiên cứu TAX323 và TAX324 đều được chỉ định kháng sinh dự phòng.

- Hóa trị liệu gây đáp ứng tiếp theo sau là xạ trị (TAX323)

Trong trị liệu gây đáp ứng cho bệnh ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển cục bộ không phẫu thuật được (SCCHN), mức liều khuyến cáo của Docetaxel là $75\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền trong 1 giờ sau đó tiêm truyền cisplatin là $75\text{mg}/\text{m}^2$ hơn 1 giờ, vào ngày đầu tiên, sau đó tiếp tục tiêm truyền liên tục 5-fluorouracil $750\text{mg}/\text{m}^2$ mỗi ngày trong 5 ngày. Chế độ này được chỉ định mỗi 3 tuần 1 lần trong 4 chu kỳ điều trị. Sau hóa trị liệu, bệnh nhân nên được điều trị xạ trị.

- Hóa trị liệu gây đáp ứng sau đó dùng hóa xạ trị (TAX324)

Trong trị liệu gây cảm ứng cho bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ tiến triển cục bộ (SCCHN) (không cắt bỏ được vì lý do kỹ thuật, ít khả năng chữa lành bằng phẫu thuật, và nhằm vào bảo tồn cơ quan), mức liều khuyến cáo của docetaxel là $75\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền tĩnh mạch 1 giờ vào ngày đầu tiên, sau đó là cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm truyền tĩnh mạch 30 phút đến 3 giờ, sau đó là 5-fluorouracil $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ tiêm truyền liên tục từ ngày 1 đến ngày 4. Chế độ này được chỉ định mỗi 3 tuần 1 lần trong 3 chu kỳ điều trị. Sau hóa trị liệu, bệnh nhân được điều trị hóa xạ trị. Để chỉnh liều của cisplatin và 5-fluorouracil đề nghị xem tóm tắt đặc tính của các dược phẩm này.

Điều chỉnh liều trong khi điều trị

Tổng quát

Docetaxel “Ebewe” nên được chỉ định khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1.500 tế bào/mm³. Đối với bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính gây sốt hoặc số lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm³ trong hơn 1 tuần, hoặc có phản ứng da tích lũy hoặc nặng hoặc bệnh thần kinh ngoại biên nặng trong suốt liệu trình điều trị bằng Docetaxel “Ebewe”, mức liều của Docetaxel “Ebewe” nên được giảm từ 100mg/m² xuống 75mg/m² và/hoặc từ 75mg/m² xuống 60mg/m². Nếu bệnh nhân tiếp tục có những phản ứng này ở liều 60mg/m² việc điều trị nên được ngừng lại.

Liều pháp điều trị hỗ trợ cho ung thư vú

Trong một thử nghiệm chính, các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ ung thư vú và có biến chứng giảm bạch cầu trung tính (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kéo dài, giảm bạch cầu trung tính gây sốt, hoặc nhiễm trùng) được khuyến cáo sử dụng G-CSF để dự phòng (chẳng hạn ngày 4 đến ngày 11) trong tất cả các chu kỳ điều trị tiếp theo. Nếu bệnh nhân tiếp tục gặp các phản ứng này thì nên duy trì sử dụng G-CSF và mức liều của docetaxel nên giảm xuống 60mg/m².

Tuy nhiên, trên thực tiễn lâm sàng hiện tượng giảm bạch cầu trung tính có thể xảy ra sớm hơn. Vì vậy việc sử dụng G-CSF nên được xem là việc cần thiết về nguy cơ giảm bạch cầu trung tính của bệnh nhân và của các khuyến nghị hiện nay. Bệnh nhân bị viêm miệng mức độ 3 hoặc 4 nên giảm liều xuống 60mg/m².

Trong phối hợp với cisplatin

Đối với bệnh nhân đã được định liều Docetaxel “Ebewe” ngay ban đầu là 75mg/m² phối hợp với cisplatin và bệnh nhân có lượng tiểu cầu thấp nhất trong suốt quá trình điều trị trước đó là < 25.000 tế bào/mm³ hoặc bệnh nhân đã từng bị giảm bạch cầu trung tính gây sốt hoặc bệnh nhân có độc tính không thuộc huyết học nghiêm trọng, mức liều Docetaxel “Ebewe” trong các chu kỳ tiếp theo nên giảm xuống 65mg/m². Để điều chỉnh liều của cisplatin đề nghị xem tóm tắt đặc tính thuốc của cisplatin.

Trong phối hợp với capecitabin

- Để điều chỉnh liều của capecitabin, xin xem tóm tắt đặc tính thuốc của capecitabin.
- Đối với bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu ban đầu của độc tính cấp 2 và vẫn tiếp diễn trong quá trình điều trị Docetaxel “Ebewe” capecitabin tiếp theo, trì hoãn điều trị cho đến khi khắc phục được chỉ còn cấp độ 0-1 sau đó khôi phục lại 100% liều lượng ban đầu.
- Đối với bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu thứ phát của độc tính cấp 2 hoặc dấu hiệu ban đầu của độc tính cấp 3 tại bất kì thời điểm nào trong suốt chu kỳ điều trị, trì

hoãn điều trị cho đến khi khắc phục được độc tính chỉ còn cấp độ 0-1, sau đó tiếp tục điều trị bằng Docetaxel “Ebewe” 55mg/m².

- Khi xuất hiện các dấu hiệu đến sau của độc tính hoặc bất kì một biểu hiện nào của độc tính cấp 4, ngừng điều trị bằng Docetaxel “Ebewe”.

Để điều chỉnh liều của trastuzumab, xem tóm tắt đặc tính sản phẩm của trastuzumab.

Trong phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil

Nếu một giai đoạn của giảm bạch cầu trung tính gây sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn xảy ra mặc dù có sử dụng G-CSF, mức liều của Docetaxel nên giảm từ 75mg/m² xuống 60mg/m². Nếu các giai đoạn tiếp theo của giảm bạch cầu trung tính có biến chứng xảy ra thì mức liều của Docetaxel “Ebewe” cần giảm từ 60 xuống 45mg/m². Trong trường hợp giảm tiểu cầu mức độ 4 mức liều của Docetaxel “Ebewe” nên giảm từ 75 xuống 60 mg/m². Bệnh nhân không nên điều trị tiếp bằng Docetaxel “Ebewe” trong các chu kỳ tiếp theo cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính khôi phục lại đến mức > 1.500 tế bào/mm³ và số lượng tiểu cầu khôi phục lại đến mức > 100.000 tế bào/mm³. Ngừng điều trị nếu các độc tính này kéo dài (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Điều chỉnh mức liều khuyến cáo dựa vào độc tính trên bệnh nhân điều trị bằng Docetaxel “Ebewe” phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (5-FU):

Độc tính	Điều chỉnh liều
Tiêu chảy mức độ 3	Giai đoạn 1: giảm 20% liều 5-FU Giai đoạn 2: sau đó giảm 20% liều Docetaxel “Ebewe”
Tiêu chảy mức độ 4	Giai đoạn 1: giảm 20% liều Docetaxel “Ebewe” và 5-FU Giai đoạn 2: ngừng điều trị
Viêm miệng/ viêm niêm mạc mức độ 3	Giai đoạn 1: giảm 20% liều 5-FU Giai đoạn 2: ngừng điều trị bằng 5-FU ở tất cả các chu kỳ điều trị tiếp theo. Giai đoạn 3: giảm 20% liều Docetaxel “Ebewe”
Viêm miệng/ viêm niêm mạc mức độ 4	Giai đoạn 1: chỉ ngừng điều trị 5-FU của tất cả các chu kỳ điều trị tiếp theo. Giai đoạn 2: giảm 20% liều Docetaxel “Ebewe”

Để chỉnh liều của cisplatin và 5-fluorouracil, xem tóm tắt đặc tính thuốc của các thuốc này.

Trong các thử nghiệm SCCHN chính, bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính có biến chứng (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kéo dài, giảm bạch cầu trung tính gây sốt hoặc

nhiễm khuẩn) được khuyến cáo sử dụng G-CSF để dự phòng (ví dụ ngày 6-15) trong tất cả các chu kỳ điều trị tiếp theo.

Các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân bị suy chức năng gan:

Dựa trên các dữ liệu dược động học với docetaxel 100mg/m² là thuốc điều trị duy nhất, bệnh nhân bị tăng transaminase (ALT và/hoặc AST) cao gấp 1,5 lần nồng độ giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và alkaline phosphatase gấp 2,5 lần ULN, thì mức liều khuyến cáo của docetaxel là 75mg/m² (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng” và “Tính chất dược động học”). Đối với bệnh nhân có bilirubin huyết thanh > ULN và/hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN có liên quan tới alkaline phosphatase > 6 lần ULN, chỉ sử dụng docetaxel khi có chỉ định nghiêm ngặt. Trong phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil để điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày, thử nghiệm lâm sàng chính đã loại trừ các bệnh nhân có ALT và/hoặc AST > 1,5 lần ULN kết hợp với alkaline phosphatase > 2,5 lần ULN và bilirubin > ULN; đối với những bệnh nhân này chỉ sử dụng docetaxel khi có chỉ định nghiêm ngặt. Không có dữ liệu về bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan điều trị bằng docetaxel phối hợp trong các chỉ định khác.

Dược phẩm này bao gồm 27% thể tích là ethanol (cồn). Điều này phải được cân nhắc ở nhóm có nguy cơ cao như các bệnh nhân bị bệnh gan.

Bệnh nhân bị suy chức năng thận

Không có dữ liệu về các bệnh nhân bị suy chức năng thận nặng được điều trị docetaxel

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Docetaxel “Ebewe” không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em do không đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc.

Người già

Dựa trên các phân tích dược động học quần thể, không có chỉ dẫn đặc biệt về sử dụng thuốc này ở người già. Khi phối hợp với capecitabin cho bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn, khuyến cáo giảm mức liều ban đầu của capecitabin xuống 75% (xem tóm tắt đặc tính thuốc của capecitabin).

5. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với hoạt chất chính hoặc bất kì thành phần nào của thuốc
- Docetaxel “Ebewe” không được chỉ định cho bệnh nhân lúc bắt đầu điều trị đã có số lượng bạch cầu trung tính < 1500 tế bào/mm³.
- Docetaxel “Ebewe” không được chỉ định cho phụ nữ có thai và cho con bú (xem mục “Phụ nữ mang thai và cho con bú”).

- Docetaxel “Ebewe” không được chỉ định cho bệnh nhân bị suy chức năng gan nặng vì không có dữ liệu chứng minh (xem mục “Liều lượng và cách dùng” và “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).
- Các chống chỉ định của các dược phẩm khác cũng được áp dụng khi điều trị phối hợp với docetaxel.

6. Tác dụng không mong muốn

Các phản ứng bất lợi có thể xảy ra hoặc có thể có liên quan tới việc điều trị bằng docetaxel đã được thu thập trên:

- 1312 và 121 bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel đơn trị liệu 100mg/m² và 75mg/m² tương ứng.
- 258 bệnh nhân điều trị với docetaxel phối hợp doxorubicin.
- 406 bệnh nhân điều trị với docetaxel phối hợp cisplatin.
- 92 bệnh nhân được điều trị với docetaxel phối hợp trastuzumab
- 255 bệnh nhân được điều trị với docetaxel phối hợp capecitabin
- 332 bệnh nhân được điều trị với docetaxel phối hợp prednisone hoặc prednisolon (các phản ứng bất lợi trên lâm sàng quan trọng, liên quan đến điều trị đã được báo cáo)
- 744 bệnh nhân được điều trị docetaxel phối hợp doxorubicin và cyclophosphamid (các phản ứng bất lợi trên lâm sàng, quan trọng, liên quan đến điều trị được báo cáo)
- 300 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày (221 bệnh nhân ở pha III của nghiên cứu và 79 bệnh nhân ở pha II) được điều trị docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (các phản ứng bất lợi trên lâm sàng, quan trọng, liên quan đến điều trị được báo cáo)
- 174 và 251 bệnh nhân ung thư đầu và cổ được điều trị docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (các phản ứng bất lợi trên lâm sàng, quan trọng, liên quan đến điều trị được báo cáo).

Các phản ứng được mô tả dựa trên các tiêu chuẩn về độc tính chung NCI (NCI Common Toxicity Criteria) (mức độ 3=G3, mức độ 3-4=G3/4, mức độ 4=G4) và các thuật ngữ COSTART. Các tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$), $< 1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức trầm trọng giảm dần. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của docetaxel dùng đơn

trị liệu là: giảm bạch cầu trung tính (có thể hồi phục và không tích lũy, khoảng thời gian trung bình đến lúc lượng bạch cầu trung tính ở mức thấp nhất là 7 ngày và khoảng thời gian trung bình bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 tế bào/mm³) là 7 ngày, thiếu máu, rụng tóc, buồn nôn, nôn, viêm miệng, tiêu chảy và suy nhược. Mức độ nặng của các biến cố bất lợi của docetaxel có thể tăng khi docetaxel được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác.

Trong phối hợp trastuzumab, các phản ứng bất lợi (tất cả các mức độ) được báo cáo $\geq 10\%$ số bệnh nhân. Có sự gia tăng tỉ lệ mắc các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (40% so với 31%) và các phản ứng bất lợi mức độ 4 (34% so với 23%) trong nhóm điều trị phối hợp với trastuzumab so với điều trị docetaxel đơn trị liệu.

Trong phối hợp với capecitabin, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất có liên quan đến điều trị ($\geq 5\%$) báo cáo trong thử nghiệm pha III ở bệnh nhân ung thư vú thất bại với điều trị bằng anthracyclin được đưa ra (xem tóm tắt đặc tính thuốc của capecitabin). Thường thấy các phản ứng bất lợi sau đây của docetaxel:

Rối loạn hệ thần kinh

Cần phải giảm liều khi thấy xuất hiện các độc tính thần kinh ngoại biên nặng (xem mục “Liều lượng và cách dùng” và “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”). Các triệu chứng thần kinh cảm giác từ nhẹ đến trung bình được mô tả như là dị cảm, loạn cảm hoặc đau bao gồm nóng rát. Các biến cố trên thần kinh vận động được mô tả chủ yếu là yếu sức cơ.

Rối loạn mô da và dưới da

Đã quan sát được các phản ứng da có thể phục hồi và có mức độ từ nhẹ đến nặng. Các phản ứng được mô tả như ban bao gồm phát ban cục bộ chủ yếu ở bàn chân và bàn tay (bao gồm hội chứng bàn chân và bàn tay nặng) nhưng cũng có trên cánh tay, mặt hoặc ngực và thường kèm với ngứa. Phát ban thường xảy ra trong vòng 1 tuần sau khi tiêm truyền docetaxel. Ít gặp hơn là các triệu chứng nặng như phát ban theo sau bởi bong tróc da hiếm khi làm gián đoạn hoặc ngừng điều trị docetaxel (xem mục “Liều lượng và cách dùng” và “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”). Các rối loạn móng nặng được miêu tả như giảm sắc tố hoặc tăng sắc tố, đôi khi bị đau và bong móng.

Các rối loạn toàn thân và các phản ứng tại chỗ tiêm

Các phản ứng tại chỗ tiêm thường nhẹ và gồm có tăng sắc tố, viêm, đỏ hoặc khô da, viêm tắc tĩnh mạch hoặc thoát mạch và sưng phù tĩnh mạch. Ứ dịch bao gồm các hiện tượng như phù ngoại biên, ít phổ biến hơn là tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim, cổ trướng và tăng cân. Phù ngoại biên thường bắt đầu ở chi dưới và có thể trở thành phù toàn thân với khối

lượng cơ thể tăng đến 3kg hoặc hơn. Sự ứ dịch là tích lũy về mức độ nặng của bệnh và tỉ lệ mắc bệnh (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Các phản ứng quá mẫn thường xảy ra trong vòng một vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền docetaxel và thường từ mức độ nhẹ đến trung bình. Các triệu chứng được báo cáo phổ biến nhất là cơn nóng bừng, phát ban kèm hoặc không kèm ngứa, đau thắt ngực, đau lưng, khó thở và sốt hoặc rét run. Các phản ứng nặng được mô tả như hạ huyết áp và/hoặc co thắt phế quản hoặc phát ban/ban đỏ toàn thân (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

DOCETAXEL 100mg/m² đơn trị liệu

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi không thường gặp $\geq 0,1\%$ và $< 1\%$ số bệnh nhân
Các xét nghiệm		Tăng bilirubin máu G3/4 ($< 5\%$); Tăng alkaline phosphatase máu G3/4 ($< 4\%$); Tăng AST G3/4 ($< 3\%$); Tăng ALT G3/4 ($< 2\%$);	
Các rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 0,7%)	Suy tim
Rối loạn máu và bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 75,4%) Thiếu máu (G3/4: 8,9%) Giảm bạch cầu thiếu máu gây sốt.	Giảm tiểu cầu (G4: 0,2%)	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi (G3:		

	4,1%); bệnh thần kinh vận động ngoại vi (G3/4: 4%); loạn vị giác (0,07%)		
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở (nặng: 2,7%)		
Rối loạn dạ dày ruột non	Viêm miệng (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 dưới da	Rụng tóc; Phản ứng da (G3/4: 5,9%) Rối loạn móng (nặng: 2,6%)		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ (nặng: 1,4%)	Đau khớp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn		
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 5,7%; bao gồm nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi, tử vong chiếm 1,7%)	Nhiễm khuẩn do giám bạch cầu trung tính G4 (G3/4: 4,6%)	
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp Tăng huyết áp; Xuất huyết	
Các rối loạn toàn thân và phản ứng tại nơi tiêm	Ú dích (nặng: 6,5%); Suy nhược (nặng: 11,2%); Đau	Phản ứng nơi tiêm; Đau ngực không do tim (nặng: 0,4%)	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Mẫn cảm (G3/4: 5,3%)		

Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu

Hiếm: các đợt chảy máu có liên quan đến giảm tiểu cầu mức độ 3/4.

Các rối loạn hệ thống thần kinh

Các dữ liệu về khả năng hồi phục đã được ghi nhận trên 35,3% số bệnh nhân có xuất hiện độc tính thần kinh sau khi điều trị bằng docetaxel liều đơn 100mg/m². Các biến cố này có thể tự hồi phục trong khoảng 3 tháng.

Các rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm: một trường hợp bị rụng tóc không phục hồi được ở giai đoạn cuối của nghiên cứu. 73% các phản ứng da có thể phục hồi trong khoảng 21 ngày.

Các rối loạn toàn thân và phản ứng tại nơi tiêm

Mức liều tích lũy trung bình phải ngừng điều trị là 1000mg/m² và thời gian trung bình để phục hồi hiện tượng ứ dịch là 16,4 tuần (biến thiên từ 0 đến 42 tuần). Khởi phát của ứ dịch nặng hoặc vừa bị chậm lại (liều tích lũy trung bình là 818,9mg/m²) ở nhóm bệnh nhân được điều trị trước với các thuốc khác so với nhóm bệnh nhân không được điều trị trước (mức liều tích lũy trung bình 489,7mg/m²), tuy nhiên ở một số bệnh nhân, hiện tượng này xuất hiện ở những đợt đầu của tiến trình điều trị.

Docetaxel 75mg/m² đơn trị liệu

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp ≥ 10% số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và < 10% số bệnh nhân
Các xét nghiệm		Tăng bilirubin máu G3/4 (<2%)
Rối loạn tim		Loạn nhịp (không nặng)
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 54,2%) Thiếu máu (G3/4: 10,8%) Giảm tiểu cầu (G4: 1,7%)	Giảm bạch cầu trung tính gây sốt
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 ruột dạ dày	Buồn nôn (G3/4: 3,3%) Viêm miệng (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 cơ xương và các cơ mô liên kết		Đau cơ
Rối loạn chuyển hóa và	Chán ăn	

dinh dưỡng		
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 5%)	
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Suy nhược (nặng: 12,4%) Út dịch (nặng: 0,8%) Đau	
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Mẫn cảm (không nặng)

DOCETAXEL 75mg/m² phối hợp với doxorubicin

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp > 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi không thường gặp $\geq 0,1\%$ và $< 1\%$ số bệnh nhân
Các điều tra nghiên cứu		Tăng bilirubin máu G3/4 ($< 2,5\%$); Tăng alkaline phosphatase máu G3/4 ($< 2,5\%$)	Tăng AST G3/4 ($< 1\%$) Tăng ALT G3/4 ($< 1\%$)
Rối loạn tim		Suy tim; Loạn nhịp (không nặng)	
Rối loạn hệ bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 91,7%); Thiếu máu (G3/4: 9,4%); Giảm bạch cầu trung tính gây sốt; Giảm tiểu cầu (G4: 0,8%)		
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 dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 5%); Viêm miệng (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 cơ xương và mô liên kết		Đau cơ	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 7,8%)		
Rối loạn mạch máu			Hạ huyết áp
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Suy nhược (nặng: 8,1%) Ú ỷ dịch (nặng: 1,2%) Đau	Phản ứng tại chỗ tiêm	
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Mẫn cảm (G3/4: 1,2%)	

DOCETAXEL 75mg/m² phối hợp với cisplatin

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi không thường gặp $\geq 0,1\%$ và $< 1\%$ số bệnh nhân
Các xét nghiệm		Tăng bilirubin máu G3/4 ($< 2,1\%$); ALT G3/4 tăng ($< 1,3\%$)	Tăng AST G3/4 ($< 0,5\%$) Tăng alkaline phosphatase máu G3/4 ($< 0,3\%$)
Rối loạn tim mạch		Loạn nhịp G3/4: 0,7%;	Suy tim
Rối loạn hệ bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 51,5%); Thiếu máu (G3/4: 6,9%); Giảm tiểu cầu (G4: 0,5%)	Giảm bạch cầu trung tính gây sốt;	

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 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 cơ xương và mô liên kết	Đau cơ (nặng: 0,5%);		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn		
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 5,7%)		
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp (G3/4: 0,7%)	
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Suy nhược (nặng: 9,9%) Ú dịch (nặng: 0,7%) Sốt (G3/4: 1,2%)	Phản ứng tại chỗ tiêm Đau	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Mẫn cảm (G3/4: 2,5%)		

DOCETAXEL 100mg/m² phối hợp với trastuzumab

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân
Các xét nghiệm	Tăng cân	
Rối loạn tim mạch		Suy tim

Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 32%) Giảm bạch cầu trung tính gây sốt (bao gồm giảm bạch cầu trung tính có liên quan đến sốt và sử dụng kháng sinh) hoặc nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính.	
Rối loạn hệ thống thần kinh	Đị cảm, đau đầu, loạn vị giác, giảm xúc giác	
Rối loạn mắt	Tăng tiết nước mắt; Viêm kết mạc	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam; đau họng-thanh quản, viêm mũi-họng, khó thở, ho, sổ mũi	
Rối loạn ruột dạ dày	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, táo bón, viêm miệng, khó tiêu, đau bụng	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc, hồng ban, phát ban, rối loạn móng	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ, đau khớp, đau chi, đau xương, đau lưng	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	
Rối loạn mạch máu	Phù nề bạch huyết	
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Suy nhược, phù ngoại vi, sốt, mệt mỏi, viêm niêm mạc, đau, bệnh giống cúm, đau ngực, rét run	Hôn mê
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	

Rối loạn tim mạch

Suy tim có triệu chứng được báo cáo trên 2,2% bệnh nhân được điều trị phối hợp docetaxel và trastuzumab so với 0% bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel đơn trị liệu. Trong liệu trình điều trị docetaxel phối hợp với trastuzumab, 64% bệnh nhân đã được điều trị với một anthracyclin như trị liệu bổ trợ so với 55% trong nhóm docetaxel đơn trị liệu.

Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu

Rất thường gặp: Độc tính trên máu tăng lên ở các bệnh nhân điều trị bằng trastuzumab và docetaxel, so với docetaxel đơn trị liệu (32% giảm bạch cầu trung tính mức độ 3/4 so với 22%, sử dụng tiêu chuẩn NCI-CTC). Lưu ý rằng số liệu này có thể là một đánh giá thấp do docetaxel đơn trị liệu liều 100mg/m² được biết là gây giảm bạch cầu trung tính trên 97% bệnh nhân, 76% mức độ 4 dựa trên mức thấp nhất của số lượng tế bào máu. Tỷ lệ mắc giảm bạch cầu trung tính gây sốt/ nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu trung tính cũng tăng ở nhóm bệnh nhân điều trị Herceptin và docetaxel (23% so với 17% bệnh nhân dùng docetaxel đơn trị liệu).

DOCETAXEL 75mg/m² trong phối hợp với capecitabine

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp ≥ 10% số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và < 10% số bệnh nhân
Các xét nghiệm		Giảm cân; tăng bilirubin máu G3/4 (9%)
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 63%) Thiếu máu (G3/4: 10%)	Giảm tiểu cầu (G3/4: 3%)
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác (G3/4: <1%) Dị cảm (G3/4: <1%)	Chóng mặt, đau đầu (G3/4: <1%); bệnh thần kinh ngoại vi
Rối loạn mắt	Tăng tiết 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 ruột dạ dày	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 <i>hdu</i>
Rối loạn da và mô dưới da	Hội chứng bàn tay – bàn chân (G3/4: 24%) Rụng tóc (G3/4: 6%) Rối loạn móng (G3/4: 2%)	Viêm da, ban đỏ rash erythematous (G3/4: < 1%); Đổi sắc móng, bong móng (G3/4: 1%)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ (G3/4: 2%) Đau khớp (G3/4: 1%)	Đau các chi (G3/4: < 1%) Đau lưng (G3/4: 1%)
Rối loạn chuyển hóa và	Chán ăn (G3/4: 1%)	Mất nước (G3/4: 2%)

được

dinh dưỡng	Giảm ngon miệng	
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng		Nhiễm nấm Candida ở miệng (G3/4: < 1%)
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Suy nhược (G3/4: 3%); Sốt (G3/4: 1%) Mệt mỏi/ suy nhược (G3/4: 5%); Phù nề ngoại vi (G3/4: 1%)	Hôn mê; Đau

DOCETAXEL 75mg/m² phối hợp với prednisone hoặc prednisolone

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân
Rối loạn tim mạch		Giảm chức năng tâm thất trái (G3/4: 0,3%)
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 32%) Thiếu máu (G3/4: 4,9%)	Giảm tiểu cầu (G3/4: 0,6%); Giảm bạch cầu trung tính gây sốt.
Rối loạn hệ thống thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi (G3/4: 1,2%) Loạn vị giác (G3/4: 0%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại vi (G3/4: 0%)
Rối loạn mắt		Tăng tiết nước mắt (G3/4: 0,6%)
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 ruột dạ dày	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; Rối loạn móng (không nặng)	Ban da tróc vảy (G3/4: 0,3%);
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,3%) Đau khớp (G3/4: 0,3%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 0,6%)	
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 3,3%)	

Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Mệt mỏi (G3/4: < 3,9%); Ứ dịch (nặng: 0,6%)	
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Mẫn cảm (G3/4: 0,6%)

DOCETAXEL 75mg/m² phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và < 10% số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi không thường gặp $\geq 0,1\%$ và < 1% số bệnh nhân
Các xét nghiệm	Tăng hoặc giảm cân (G3/4: 0,3%)		
Rối loạn tim mạch		Loạn nhịp (G3/4: 0,1%); suy tim xung huyết	
Rối loạn hệ bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 65,5%); Thiếu máu (G3/4: 4,3%); Giảm tiểu cầu (G4: 2,0%) Giảm bạch cầu trung tính gây sốt		
Rối loạn hệ thống thần kinh	Loạn vị giác (G3/4: 0,7%); bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi (G3/4: 0%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại vi (G3/4: 0%); Bệnh lý vỏ não (G3/4: 0,3%); Bệnh lý tiểu não (G3/4: 0,1%)	Ngất (G3/4: 0%)
Rối loạn mắt		Rối loạn tiết nước mắt (G3/4: 0,1%); Viêm kết mạc (G3/4: 0,3%)	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho (G3/4: 0%)	
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 5,1%); Viêm miệng (G3/4: 7,1%); Nôn (G3/4: 4,3%);	Đau bụng (G3/4: 0,5%)	Viêm kết tràng/ viêm ruột non/ thủng đại tràng

	Tiêu chảy (G3/4: 3,2%); Táo bón (G3/4: 0,4%)		
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc; Độc tính da (G3/4: 0,7%) Rối loạn móng (G3/4: 0,4%)		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ (G3/4: 0,8%) Đau khớp (G3/4: 0,4%)		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 2,2%)		
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 3,2%) Giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn. Không có trường hợp tử vong do nhiễm khuẩn huyết.		
Rối loạn mạch máu	Giãn mạch (G3/4: 0,9%)	Hạ huyết áp (G3/4: 0%)	Viêm tắc tĩnh mạch (G3/4: 0%) Phù nề bạch huyết (G3/4: 0%)
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Suy nhược (G3/4: 11%) Sốt (G3/4: 1,2%) Phù nề ngoại vi (G3/4: 0,4%)	Phản ứng tại chỗ tiêm Đau	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Mẫn cảm (G3/4: 1,1%)		
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Mất kinh		

Rối loạn về tim

Suy tim xung huyết (CHF) (2,3% vào thời điểm 70 tháng theo dõi trung bình) cũng được báo cáo. Một bệnh nhân của mỗi nhóm điều trị chết do suy tim.

Rối loạn hệ thống thần kinh

Đã quan sát thấy bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên đang diễn tiến vào thời điểm trung vị thời gian theo dõi là 55 tháng ở 9 bệnh nhân ngoài 73 bệnh nhân bị bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi ở cuối đợt hóa trị liệu.

Rối loạn da và mô dưới da

Đã quan sát thấy chứng rụng tóc đang diễn tiến vào thời điểm trung vị thời gian theo dõi là 55 tháng trên 22 bệnh nhân ngoài 687 bệnh nhân có rụng tóc ở cuối đợt hóa trị liệu.

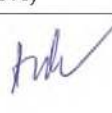
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm:

Đã quan sát thấy phù ngoại vi đang diễn tiến vào thời điểm trung vị thời gian theo dõi là 55 tháng trên 18 bệnh nhân ngoài 112 bệnh nhân có phù ngoại vi vào cuối đợt hóa trị liệu.

Rối loạn hệ thống sinh sản và vú

Đã quan sát thấy hiện tượng vô kinh vào thời điểm trung vị thời gian theo dõi là 55 tháng trên 133 bệnh nhân ngoài 233 bệnh nhân bị vô kinh ở cuối đợt hóa trị liệu.

DOCETAXEL 75mg/m² phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil cho ung thư biểu mô tuyến da dày

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân
Rối loạn tim mạch		Loạn nhịp (G3/4: 1,0%)
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 83,2%); Thiếu máu (G3/4: 20,9%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 8,8%); Giảm bạch cầu trung tính gây sốt.	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi (G3/4: 8,7%)	Chóng mặt (G3/4: 2,3%) Bệnh thần kinh vận động ngoại vi (G3/4: 1,3%)
Rối loạn mắt		Tăng tiết nước mắt (G3/4: 0%) Viêm kết mạc
Rối loạn tai và mê đạo tai		Nghe kém (G3/4: 0%)
Rối loạn dạ dày ruột	Viêm miệng (G3/4: 23,7%);	Táo bón (G3/4: 1,0%)

	Tiêu chảy (G3/4: 19,7%); Buồn nôn (G3/4: 16%); Nôn (G3/4: 14,3%);	Đau dạ dày ruột (G3/4: 1,0%); Viêm thực quản/khó nuốt/ 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%); Bong da (G3/4: 0%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 11,7%)	
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu trung tính; Nhiễm khuẩn (G3/4: 11,7%)	
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Hôn mê (G3/4: 19,0%); Sốt (G3/4: 2,3%); Úc dịch (nặng/ đe dọa tính mạng: 1%)	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Mẫn cảm (G3/4: 1,7%)	

Rối loạn hệ thống lympho và máu

Giảm bạch cầu trung tính gây sốt xảy ra trên 17,2% và giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn xảy ra trên 13,5% bệnh nhân, bất kể có sử dụng G-CSF hay không. G-CSF được chỉ định cho dự phòng thứ phát trên 19,3% bệnh nhân (10,7% của các chu kỳ điều trị). Giảm bạch cầu trung tính gây sốt và giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn xảy ra tương ứng trên 12,1% và 3,4% bệnh nhân khi bệnh nhân được chỉ định G-CSF dự phòng, trên 15,6% và 12,9% bệnh nhân không sử dụng G-CSF dự phòng (xem mục “Liều lượng và cách dùng”).

DOCETAXEL 75mg/m² phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong ung thư đầu và cổ

Hóa trị liệu gây đáp ứng sau đó điều trị phóng xạ (TAX 323)

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi không thường gặp $\geq 0,1\%$ và $< 1\%$ số bệnh nhân
Các xét nghiệm		Tăng cân	
Rối loạn tim		Thiếu máu cơ tim (G3/4: 1,7%)	Loạn nhịp (G3/4: 0,6%);
Rối loạn hệ bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 76,3%); Thiếu máu (G3/4: 9,2%); Giảm tiểu cầu (G4:	Giảm bạch cầu trung tính gây sốt	

	5,2%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác/ loạn khứu giác Bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi (G3/4: 0,6%)	Chóng mặt	
Rối loạn mắt		Tăng tiết nước mắt; Viêm kết mạc	
Rối loạn tai và mê đạo tai		Nghe kém	
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/ khó nuốt/ nuốt đau (G3/4: 0,6%); Đau bụng; khó tiêu, xuất huyết dạ dày ruột (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 10,9%)	Ban ngứa; khô da, bong tróc da (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 0,6%)		
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 6,3%) Giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn.		
U lành tính, ác tính và không xác định rõ (bao gồm u nang và polyp)		Đau ung thư (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn mạch máu		Rối loạn tĩnh mạch (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm	Hôn mê (G3/4: 3,4%) Sốt (G3/4: 0,6%) Ú dịch; Phù nề		
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Mẫn cảm (không nặng)	

Hóa trị liệu gây đáp ứng sau độ điều trị hóa trị liệu phòng xa (TAX 324)

Các nhóm cơ quan hệ thống theo phân loại MedDRA	Các phản ứng bất lợi rất thường gặp $\geq 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi thường gặp ≥ 1 và $< 10\%$ số bệnh nhân	Các phản ứng bất lợi không thường gặp $\geq 0,1\%$ và $< 1\%$ số bệnh nhân
Các xét nghiệm	Giảm cân		Tăng cân
Rối loạn tim		Loạn nhịp (G3/4: 2,0%);	Thiếu máu cục bộ cơ tim
Rối loạn hệ bạch huyết và máu	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 83,5%); Thiếu máu (G3/4: 12,4%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 4,0%); Giảm bạch cầu trung tính gây sốt		
Rối loạn hệ thống thần kinh	Loạn vị giác/ loạn khứu giác (G3/4: 0,4%); Bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi (G3/4: 1,2%)	Chóng mặt (G3/4: 2,0%); Bệnh thần kinh vận động ngoại vi (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn mắt		Tăng tiết nước mắt;	Viêm kết mạc
Rối loạn tai và mê đạo tai	Nghe kém (G3/4: 1,2%)		
Rối loạn dạ dày ruột	Buồn nôn (G3/4: 13,9%); Viêm miệng (G3/4: 20,7%); Nôn (G3/4: 8,4%); Tiêu chảy (G3/4: 6,8%); Viêm thực quản/ khó 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%); Xuất huyết dạ dày ruột (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 4,0%) Ban ngứa	Khô da; bong tróc da	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,4%)	



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 12,0%)		
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Nhiễm khuẩn (G3/4: 3,6%)	Giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn.	
U lành tính, ác tính và không xác định rõ (bao gồm u nang và polyp)		Đau ung thư (G3/4: 1,2%)	
Rối loạn mạch máu			Rối loạn tĩnh mạch
Rối loạn toàn thân và tình trạng noi tiềm	Hôn mê (G3/4: 4,0%) Sốt (G3/4: 3,6%) Ứ dịch (G3/4: 1,2%) Phù nề (G3/4: 1,2%)		
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Mẫn cảm

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

Rối loạn tim

Đã có báo cáo một số hiếm trường hợp bị nhồi máu cơ tim.

Rối loạn hệ lympho và máu

Ức chế tủy xương và các phản ứng bất lợi về máu khác đã được báo cáo. Hiện tượng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) thường kết hợp với nhiễm khuẩn huyết hoặc suy đa cơ quan đã được báo cáo.

Rối loạn hệ thống thần kinh

Đã quan sát thấy một số hiếm trường hợp co giật hoặc mất ý thức thoáng qua khi điều trị bằng docetaxel. Các phản ứng này đôi khi xuất hiện trong quá trình tiêm truyền thuốc này.

Rối loạn mắt

Rất hiếm các trường hợp bị rối loạn thị giác thoáng qua (nhìn thấy vệt sáng, nhìn thấy những ánh chớp sáng và ám điểm) điển hình xảy ra trong suốt quá trình truyền docetaxel và kết hợp với các phản ứng quá mẫn. Các triệu chứng này sẽ phục hồi khi ngừng tiêm truyền. Hiếm gặp các trường hợp tăng tiết nước mắt kèm hoặc không kèm viêm kết mạc cũng như các trường hợp tắc nghẽn ống lệ dẫn đến chảy nước mắt quá mức.

Rối loạn tai và mê đạo tai

Một số hiếm trường hợp bị nhiễm độc tai, nghe kém và/hoặc không nghe thấy.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm có báo cáo về hội chứng suy hô hấp cấp tính tiến triển (ARDS), viêm phổi mô kẽ và xơ phổi. Hiếm trường hợp viêm phổi do phóng xạ được phát hiện ở các bệnh nhân được điều trị xạ trị đồng thời.

Rối loạn dạ dày ruột

Một số hiếm các trường hợp bị mất nước, hậu quả của các biến cố bất lợi trên dạ dày ruột, thủng dạ dày-ruột, viêm đại tràng thiếu máu cục bộ, viêm đại tràng và viêm ruột do giảm bạch cầu trung tính cũng được báo cáo. Một số hiếm trường hợp bị tắc ruột.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm trường hợp bị lupus ban đỏ và phát ban bóng nước trên da như hồng ban đa dạng, hội chứng Steven - Johnson, hoại tử da do nhiễm độc khi điều trị bằng docetaxel. Trong một số trường hợp, các yếu tố đi kèm có thể góp phần làm phát triển những tác dụng phụ này. Đã có báo cáo về những thay đổi giống xơ cứng bì thường gặp phải sau khi bị phù bạch huyết ngoại vi.

U lành tính, ác tính hoặc không xác định rõ (bao gồm u nang và polyp)

Rất hiếm trường hợp gặp ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính hoặc hội chứng loạn sản tủy có liên quan tới docetaxel khi điều trị phối hợp với các thuốc hóa trị liệu hoặc liệu pháp phóng xạ.

Rối loạn mạch máu

Một số hiếm trường hợp bị huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch được báo cáo.

Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm

Hiếm gặp hiện tượng xuất hiện tổn thương tại vùng da trước đây được chiếu xạ. Ú dịch không đi kèm với các đợt thiếu niệu hoặc hạ huyết áp. Mất nước và phù phổi hiếm gặp.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

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

Rối loạn trên gan - mật

Một số hiếm trường hợp viêm gan, đôi khi tử vong chủ yếu ở các bệnh nhân đã có rối loạn gan trước đó.

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

7. Khi mang thai và thời kì cho con bú

Không có thông tin về việc sử dụng docetaxel ở phụ nữ mang thai. Docetaxel đã cho thấy là có gây độc cho phôi hoặc gây quái thai ở thỏ và chuột, và làm giảm khả năng sinh sản của chuột. Giống như các thuốc gây độc tế bào khác, docetaxel có thể gây hại cho bào thai khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Vì vậy, docetaxel không được sử dụng trong khi mang thai. Phụ

nữ ở độ tuổi sinh con nên được khuyên tránh thai và phải thông báo với bác sĩ điều trị ngay lập tức nếu sự thụ thai xảy ra.

Docetaxel là một chất ái dầu nhưng người ta vẫn chưa biết liệu nó có được bài tiết trong sữa người hay không. Do có khả năng gặp các phản ứng có hại ở trẻ sơ sinh, cần phải ngừng cho trẻ bú sữa mẹ trong suốt thời gian mẹ điều trị bằng docetaxel.

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

Thuốc này chứa 27% thể tích là ethanol (cồn), ví dụ 160 mg (liều trung bình) chứa 4100mg cồn, tương đương với ít hơn 100 ml bia. Số lượng cồn trong thuốc này có thể làm giảm khả năng lái tàu xe và vận hành máy móc.

9. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Đối với ung thư vú và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, điều trị trước bao gồm một corticosteroid đường uống như dexamethason 16mg mỗi ngày (chia 2 lần, mỗi lần 8 mg) trong 3 ngày bắt đầu 1 ngày trước khi điều trị bằng docetaxel trừ khi có chống chỉ định, có thể làm giảm tỉ lệ và mức độ ứ dịch cũng như mức độ của các phản ứng quá mẫn. Đối với ung thư tiền liệt tuyến, điều trị trước bao gồm dexamethason đường uống 8 mg, 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền docetaxel.

Về huyết học

Giảm bạch cầu trung tính là phản ứng bất lợi phổ biến nhất của docetaxel. Số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống ở mức thấp nhất trong khoảng thời gian trung bình 7 ngày nhưng khoảng thời gian này có thể ngắn hơn ở các bệnh nhân đã được điều trị mạnh tay trước đó. Tất cả các bệnh nhân điều trị bằng docetaxel nên được kiểm tra công thức máu toàn phần thường xuyên. Bệnh nhân nên được tiếp tục điều trị bằng docetaxel khi số lượng bạch cầu trung tính hồi phục lại ≥ 1.500 tế bào/mm³ (xem mục “Liều lượng và cách dùng”). Trường hợp giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 tế bào/mm³ trong 7 ngày hoặc hơn) trong một đợt điều trị bằng docetaxel, cần cân nhắc giảm liều cho các đợt điều trị tiếp theo hoặc sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp (xem mục “Liều lượng và cách dùng”).

Ở các bệnh nhân điều trị docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (TCF), hiện tượng giảm bạch cầu trung tính gây sốt và giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn xảy ra với tỉ lệ thấp khi bệnh nhân được điều trị dự phòng G-CSF. Bệnh nhân điều trị TCF nên được điều trị dự phòng G-CSF để làm giảm nguy cơ giảm bạch cầu trung tính có biến chứng (giảm bạch cầu trung tính gây sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài và giảm bạch cầu trung tính gây nhiễm khuẩn). Bệnh nhân được điều trị TCF nên được kiểm soát chặt chẽ (xem mục “Liều lượng và cách dùng” và “Tác dụng không mong muốn”).

Các phản ứng quá mẫn

Bệnh nhân nên được quan sát chặt chẽ về các phản ứng quá mẫn đặc biệt là trong suốt lần truyền dịch đầu tiên và thứ 2. Các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra chỉ trong vòng một vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền docetaxel, vì thế các phương tiện điều trị hạ huyết áp và co thắt phế quản phải luôn luôn có sẵn. Nếu các phản ứng quá mẫn xảy ra, triệu chứng nhẹ như phản ứng bừng đỏ da hoặc phản ứng da tại chỗ thì không cần dừng điều trị. Tuy nhiên các phản ứng nặng như hạ huyết áp nặng, co thắt phế quản hoặc ban đỏ/ban toàn thân thì ngay lập tức dừng điều trị bằng docetaxel và có liệu pháp điều trị thích hợp. Bệnh nhân đã có các phản ứng quá mẫn nặng với docetaxel thì không nên tiếp tục điều trị với thuốc này.

Các phản ứng da

Đã quan sát thấy hồng ban khu trú ở các chi (lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân) với phù nề và kế tiếp là tróc vảy. Các triệu chứng nặng như phát ban, tróc vảy dẫn đến gián đoạn hoặc ngừng điều trị bằng docetaxel đã được báo cáo (xem mục “Liều lượng và cách dùng”).

Ứ dịch

Bệnh nhân bị ứ dịch nặng như tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim và cổ trướng nên được theo dõi chặt chẽ.

Bệnh nhân bị suy chức năng gan

Bệnh nhân điều trị đơn trị liệu với docetaxel 100mg/m² có nồng độ transaminase huyết thanh (ALT và/hoặc AST) lớn hơn 1,5 lần ULN đồng thời nồng độ alkaline phosphatase huyết thanh lớn hơn 2,5 lần ULN, có nguy cơ cao mắc các phản ứng bất lợi nặng như các trường hợp chết do nhiễm độc bao gồm nhiễm khuẩn huyết và xuất huyết dạ dày ruột có thể dẫn đến tử vong, giảm bạch cầu trung tính gây sốt, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, viêm miệng và suy nhược. Vì thế mức liều khuyến cáo của docetaxel ở nhóm đối tượng có xét nghiệm chức năng gan cao (LFTs) là 75mg/m² và LFTs nên được thực hiện từ ban đầu và trước mỗi chu kỳ điều trị (xem mục “Liều lượng và cách dùng”).

Bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh > ULN và/hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN đồng thời nồng độ alkaline phosphatase huyết thanh > 6 lần ULN, chỉ sử dụng docetaxel khi được chỉ định nghiêm ngặt. Trong phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày, thử nghiệm lâm sàng chính đã loại trừ các bệnh nhân có ALT và/hoặc AST > 1,5 lần ULN kèm với alkaline phosphatase > 2,5 lần ULN và bilirubin > ULN; đối với những bệnh nhân chỉ sử dụng docetaxel khi có chỉ định nghiêm ngặt. Không có dữ liệu về bệnh nhân suy chức năng gan dùng docetaxel trong điều trị phối hợp cho các chỉ định khác.

Bệnh nhân suy chức năng thận

Không có dữ liệu về các bệnh nhân suy chức năng thận nặng được điều trị bằng docetaxel.

Hệ thống thần kinh

Cần giám liều docetaxel khi có diễn tiến độc thần kinh ngoại biên thể nặng (xem mục “Liều lượng và cách dùng”)

Độc tính trên tim

Đã quan sát thấy suy tim ở các bệnh nhân được điều trị docetaxel phối hợp với trastuzumab đặc biệt là khi điều trị tiếp theo sau bằng hóa trị liệu có bao gồm anthracycline (doxorubicin và epiubicin). Tình trạng này có thể vừa hoặc nặng và có thể dẫn đến tử vong (xem mục “Tác dụng không mong muốn”).

Nên đánh giá các chức năng tim ngay từ ban đầu nếu dự định điều trị bệnh nhân bằng docetaxel phối hợp với trastuzumab. Chức năng tim nên được theo dõi chặt chẽ hơn trong suốt quá trình điều trị (ví dụ 3 tháng 1 lần) để giúp phát hiện các bệnh nhân mắc các rối loạn về tim. Xem tóm tắt đặc tính thuốc của trastuzumab để biết thêm chi tiết.

Cảnh báo khác

Các biện pháp tránh thai phải được áp dụng cho cả nam và nữ trong suốt quá trình điều trị và ít nhất 3 tháng sau khi ngừng điều trị (xem mục “Phụ nữ mang thai và cho con bú”).

Các cảnh báo thêm về sử dụng thuốc trong điều trị hỗ trợ ung thư vú

Giảm bạch cầu trung tính có biến chứng

Đối với bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính có biến chứng (giảm bạch cầu trung tính kéo dài, giảm bạch cầu trung tính gây sốt hoặc nhiễm khuẩn), nên cân nhắc sử dụng G-CSF và giám liều (xem mục “Liều lượng và cách dùng”).

Các phản ứng đa dạng ruột

Các triệu chứng như đau bụng sớm và nhạy cảm đau, sốt, tiêu chảy, kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính, có thể là những biểu hiện sớm của các độc tính nghiêm trọng trên dạ dày ruột vì thế nên được đánh giá và điều trị nhanh chóng.

Suy tim xung huyết

Bệnh nhân nên được kiểm soát các triệu chứng của suy tim xung huyết trong suốt quá trình điều trị và trong suốt giai đoạn theo dõi.

Bệnh bạch cầu

Bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid (TAC) cần được theo dõi về huyết học do có nguy cơ bị loạn sản tủy xương muộn hoặc ung thư bạch cầu dòng tủy muộn.

Bệnh nhân có ≥ 4 hạch bạch huyết dương tính

Tỉ số lợi ích/nguy cơ của TAC đối với bệnh nhân có ≥ 4 hạch bạch huyết dương tính chưa được xác định đầy đủ trong phân tích giữa kỳ (xem mục “Tính chất dược lực học”)

Người già

Không có dữ liệu về các bệnh nhân trên 70 tuổi điều trị docetaxel phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid.

Trong số 333 bệnh nhân được điều trị docetaxel mỗi 3 tuần 1 lần trong một nghiên cứu về ung thư tiền liệt tuyến, có 209 người 65 tuổi hoặc hơn và 68 bệnh nhân hơn 75 tuổi. Trong các bệnh nhân được điều trị docetaxel mỗi 3 tuần 1 lần, tỉ lệ bệnh nhân ≥ 65 tuổi bị biến đổi về móng cao hơn 10% so với nhóm đối tượng trẻ hơn. Tỉ lệ bệnh nhân ≥ 75 tuổi bị sốt, tiêu chảy, chán ăn, và bị phù ngoại vi cao hơn 10% so với nhóm ít hơn 65 tuổi.

Trong 300 bệnh nhân (221 bệnh nhân ở pha III và 79 bệnh nhân ở pha II của nghiên cứu) được điều trị bằng docetaxel phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong nghiên cứu về ung thư dạ dày, có 74 người ≥ 65 tuổi và 4 người ≥ 75 tuổi. Tỉ lệ mắc các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở nhóm các bệnh nhân lớn tuổi cao hơn so với nhóm trẻ tuổi hơn. Tỉ lệ mắc các biến cố bất lợi như (ở tất cả các mức độ): hôn mê, viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính nhiễm khuẩn ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi cao hơn hoặc bằng 10% so với nhóm trẻ tuổi hơn. Người già được điều trị bằng TCF nên được kiểm soát chặt chẽ.

Cảnh báo đặc biệt

Dược phẩm này chứa 27% ethanol (cồn), chẳng hạn trong 160 mg (liều trung bình) có chứa 4100mg cồn tương đương với ít hơn 100ml bia.

Có hại cho những người nghiện rượu. Cần cân nhắc đối với phụ nữ có thai, người cho con bú, trẻ em và nhóm có nguy cơ cao như bệnh nhân bị bệnh gan hoặc các bệnh khác tác động lên hệ thống thần kinh trung ương.

Lượng cồn của thuốc này có thể làm thay đổi tác dụng của các thuốc khác.

10. Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy quá trình chuyển hóa của docetaxel có thể bị biến đổi khi sử dụng đồng thời với các thuốc khác kích ứng, ức chế hoặc được chuyển hóa bởi cytochrome P450-3A (và vì vậy có thể ức chế enzyme một cách cạnh tranh) như cyclosporine, terfenadine, ketoconazole, erythromycin và troleandomycin. Do đó cần cân trọng khi điều trị cho bệnh nhân được chỉ định đồng thời docetaxel với các thuốc này do có khả năng gặp tương tác thuốc đáng kể.

Docetaxel liên kết với protein cao ($>95\%$). Mặc dù khả năng tương tác *in vivo* của docetaxel với các thuốc sử dụng đồng thời vẫn chưa được nghiên cứu chính thức, các tương tác *in vitro* với các thuốc liên kết với protein cao như erythromycin, diphenhydramin, propranolol, propafenone, phenytoin, salicylate, sulfamethoxazole và sodium valproat không ảnh hưởng đến khả năng liên kết protein của docetaxel. Hơn nữa, dexamethason không tác

động đến liên kết protein của docetaxel. Docetaxel không ảnh hưởng đến liên kết của digitoxin.

Dược động học của docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid không bị ảnh hưởng khi chúng được dùng phối hợp với nhau. Dữ liệu hạn chế từ một nghiên cứu đơn không đối chứng đã gợi ý về tương tác giữa docetaxel và carboplatin. Khi phối hợp với docetaxel, độ thanh thải của carboplatin cao hơn 50% so với giá trị được báo cáo trước đó trong đơn trị liệu bằng carboplatin. Dược động học của docetaxel khi có mặt prednisone đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn. Docetaxel được chuyển hóa bởi CYP3A4 và prednisone được biết đến là thuốc kích ứng CYP3A4. Không quan sát thấy tác dụng có ý nghĩa thống kê của prednisone trên dược động học của docetaxel.

Docetaxel nên được chỉ định cẩn trọng ở các bệnh nhân được điều trị đồng thời với các chất có khả năng gây ức chế CYP3A4 (chất ức chế protease như ritonavir, chất chống nấm azole như ketoconazol hoặc itraconazol). Một nghiên cứu về tương tác thuốc tiến hành trên các bệnh nhân điều trị bằng ketoconazol và docetaxel cho thấy độ thanh thải của docetaxel giảm xuống một nửa khi phối hợp với ketoconazole, có thể do quá trình chuyển hóa của docetaxel có liên quan tới CYP3A4 là con đường chuyển hóa chủ yếu (duy nhất) của docetaxel. Sự giảm dung nạp docetaxel có thể xảy ra ngay cả với mức liều thấp hơn.

11. Quá liều.

Có một vài báo cáo về quá liều. Chưa có thuốc giải độc cho docetaxel quá liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được giữ lại trong các đơn vị chuyên khoa và các chức năng sống nên được kiểm soát chặt chẽ. Các biến cố bất lợi có thể trầm trọng hơn trong trường hợp quá liều. Các biến chứng của quá liều được dự báo bao gồm suy tủy xương, nhiễm độc thần kinh ngoại biên và viêm niêm mạc. Bệnh nhân nên được điều trị với G-CSF sớm ngay khi có thể sau khi phát hiện ra quá liều. Các phương pháp điều trị triệu chứng thích hợp nên được áp dụng khi cần thiết.

12. Trình bày và đóng gói.

Lọ thủy tinh (típ I) không màu, nút chặn bằng cao su, nắp bằng nhôm có kèm hoặc không kèm vỏ bọc bảo vệ bên ngoài bằng chất dẻo (Onko- Safe).

Đóng gói

Hộp 1 lọ 2 ml. Hộp 1 lọ 8 ml.

13. Thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Kiểm tra trước khi sử dụng:

Giống như tất cả các thuốc không dùng qua đường uống, dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền Docetaxel “Ebewe” nên được kiểm tra bằng mắt để phát hiện các hạt lạ

hay hiện tượng đổi màu trước khi sử dụng, cho cả dung dịch pha và lọ đựng, dung dịch pha loãng mà có kết tủa thì nên loại bỏ.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền.

Phải pha loãng trước khi sử dụng

Dung dịch tiêm truyền cần được chuẩn bị với natri chloride 0,9% hoặc glucose 5% và dùng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch. Dung dịch tiêm truyền có thể được chuẩn bị nhiều nhất 4 giờ trước khi sử dụng. Lượng dịch cần dùng có thể được rút ra trực tiếp khỏi lọ. Có thể cần hơn 1 lọ để có được mức liều cần dùng cho bệnh nhân. Dựa trên mức liều cần dùng cho bệnh nhân được tính bằng mg, rút một lượng dịch tương ứng chứa 10mg/ml docetaxel từ một số lọ thuốc thích hợp trong điều kiện vô trùng, sử dụng bơm tiêm chia độ có gắn kim tiêm. Ví dụ mức liều 140mg docetaxel yêu cầu 14ml docetaxel dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

Tiêm lượng dịch cần dùng vào túi hoặc chai truyền dịch 250ml có chứa dung dịch glucose 5% hoặc natri chlorid 0,9%.

Nếu một mức liều lớn hơn 200mg được yêu cầu thì sử dụng một dụng cụ truyền có thể tích lớn hơn nhờ vậy nồng độ docetaxel không bị vượt quá 0,74mg/ml.

Trộn đều dịch truyền trong túi hoặc chai bằng cách lắc bằng tay.

Dung dịch tiêm truyền docetaxel nên được sử dụng trong vòng 4 giờ và nên được tiêm truyền trong vòng 1 giờ trong điều kiện vô trùng ở nhiệt độ phòng (dưới 25°C) và trong điều kiện ánh sáng bình thường. Theo quan điểm vi sinh học, sản phẩm này nên được sử dụng ngay sau khi pha.

Sự tiếp xúc của dung dịch đậm đặc docetaxel với các thiết bị hoặc dụng cụ làm bằng chất dẻo PVC dùng để chuẩn bị dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền không được khuyến cáo. Nhằm mục đích hạn chế bệnh nhân tiếp xúc với chất dẻo DEHP (di-2-ethylhexyl phtalat) có thể được tiết ra từ các túi hoặc thiết bị truyền PVC, dung dịch pha loãng cuối cùng để tiêm truyền Docetaxel "Ebewe" nên được đựng trong các chai (thủy tinh, polypropylene) hoặc túi chất dẻo (polypropylene, polyolefin) và tiêm truyền qua bộ dây tiêm truyền bằng polyethylene.

pH và nồng độ thẩm thấu của dung dịch hoàn nguyên

03 mg/mL trong Glucose 5%: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/mL trong NaCl 0,9%: pH ≈ 3,3 - 3,6; 849 mOsm/kg

Hướng dẫn xử lý an toàn các thuốc chống tân sinh.

Công tác chuẩn bị thuốc gây độc tế bào không nên được thực hiện bởi nhân viên có thai. Nhân viên đã qua đào tạo nên pha loãng thuốc này. Công việc này nên được tiến hành ở

một khu vực riêng. Bề mặt của nơi thực hiện chuẩn bị thuốc nên được phủ bằng giấy thấm, mặt dưới bằng chất dẻo, dùng một lần.

Cảnh báo sử dụng găng tay, mặt nạ, và quần áo bảo vệ thích hợp. Cần cẩn trọng để tránh thuốc vô tình tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, vùng bị tiếp xúc nên được rửa sạch với xà phòng và nước. Nếu thuốc tình cờ tiếp xúc với mắt thì nên rửa sạch ngay với nước. Sử dụng dụng cụ khóa Luer cho tất cả các bơm tiêm và thiết bị. Kim tiêm loại lớn được khuyến cáo sử dụng để giảm thiểu áp lực và khả năng hình thành các bọt khí. Bọt khí có thể được giảm thiểu bằng cách dùng kim có lỗ thông khí (venting needle).

Bất kì lượng thuốc nào không sử dụng đều nên được loại bỏ. Chăm sóc và cảnh báo thích hợp nên được đưa ra trong việc loại bỏ các vật dụng dùng pha loãng Docetaxel “Ebewe”. Bất kì một sản phẩm không sử dụng hoặc vật dụng đã dính thuốc đều nên cho vào các túi chứa rác thải loại nguy cơ cao. Các vật sắc nhọn (như kim tiêm, bơm tiêm, lọ,...) nên cho vào một hộp cứng thích hợp. Cá nhân có liên quan đến việc thu nhặt và loại bỏ các vật phẩm thải này nên có nhận thức về các rủi ro có thể gặp phải. Bất kì sản phẩm nào không sử dụng hoặc nguyên liệu thừa nên được loại bỏ theo các thủ tục chuẩn áp dụng cho các thuốc gây độc tế bào. Bất kì lượng dung dịch thừa ra nên được xả sạch trực tiếp qua ống dẫn lưu với một lượng nước lớn.

Dược phẩm này chỉ dùng một lần.

Tương kỵ

Dược phẩm này không được trộn với dược phẩm khác.

Đường dùng

Docetaxel “Ebewe” chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch.

14. Thời hạn sử dụng.

Dạng đóng gói để bán:

Chưa mở: 24 tháng

Sau khi mở trước khi pha loãng:

Độ ổn định về mặt vật lý và hóa học khi sử dụng được chứng minh là trong 28 ngày ở 25°C sau khi đưa kim tiêm vào và rút dịch ra.

Thời hạn sử dụng sau khi pha loãng

Độ ổn định về mặt vật lý và hóa học khi sử dụng được chứng minh là 4 giờ ở nhiệt độ 2 - 8°C tránh ánh sáng và dưới 25°C không tránh ánh sáng trong dung dịch glucose 5% và sodium chlorid 0,9% (0,30mg/ml và 0,74mg/ml).

Trên quan điểm vi sinh học, sản phẩm này nên được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay lập tức thì thời gian bảo quản khi sử dụng và điều kiện trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

15. Thận trọng đặc biệt về bảo quản

Dạng đóng gói để bán

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C

Không làm lạnh hoặc đóng băng

Giữ lọ ở trong hộp để tránh ánh sáng

Điều kiện bảo quản của sản phẩm sau khi đã pha loãng xem mục “thời hạn sử dụng”

Handwritten signature



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh