

CTY CP DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH	MẪU BAN HÀNH Toa Bestdocel 20mg/1ml	Lần phát hành: 03
PHÒNG KẾ HOẠCH	KÝ HIỆU TOA: 102 223 038 13	Ngày hiệu lực: 29.09.22

R_x

BESTDOCEL 20 mg/1 ml

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc: Mỗi lọ dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch chứa:

- Thành phần hoạt chất:

Docetaxel 20 mg

- Thành phần tá dược:

Tá dược vđ 1 ml

(Tá dược: Acid citric khan, Ethanol tuyệt đối, Polysorbat 80)

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch

2.2. Mô tả dạng bào chế:

Dung dịch trong, màu vàng nhạt. Bao bì đóng gói cấp 1: lọ thủy tinh tuýp I, dung tích 7 ml; nút cao su 20 mm.

3. Chỉ định:

*** Ung thư vú:**

- Docetaxel kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid được chỉ định để điều trị phổi chưa được hóa trị liệu đối với bệnh di căn này.

+ Ung thư vú có tổn thương hạch, có thể mô được.

+ Ung thư vú không có tổn thương hạch, có thể mô được.

- Đối với bệnh nhân ung thư vú có thể mô được, không có tổn thương hạch, điều trị phổi hợp nên được khu trú ở những bệnh nhân thích hợp để được hóa trị theo các tiêu chuẩn quốc tế được thiết lập về điều trị ung thư vú giai đoạn đầu.

- Docetaxel kết hợp với doxorubicin được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư vú tiến xa tại chỗ hoặc di căn – những bệnh nhân này chưa được điều trị trước đó bằng liệu pháp gây độc tế bào đối với ung thư này.

- Liệu pháp đơn liệu với docetaxel được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư vú tiến xa tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với liệu pháp gây độc tế bào. Liệu pháp hóa trị trước đó nên có một tác nhân nhóm anthracyclin hoặc một tác nhân alkyl hóa.

- Docetaxel kết hợp với trastuzumab được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư vú di căn – bệnh nhân có khối u biểu hiện quá mức HER2 và bệnh nhân trước đây chưa được hóa trị liệu đối với bệnh di căn này.

- Docetaxel kết hợp với capecitabin được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư vú tiến xa tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với liệu pháp hóa trị gây độc tế bào. Liệu pháp trước đó nên có một tác nhân nhóm anthracyclin.

*** Ung thư phổi không tế bào nhỏ:**

- Docetaxel được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với liệu pháp hóa trị liệu trước đó.

- Docetaxel kết hợp với cisplatin được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa tại chỗ hoặc di căn, không thể phẫu thuật được; ở những bệnh nhân chưa được dùng liệu pháp hóa trị liệu trước đó đối với bệnh ung thư này.

*** Ung thư tuyến tiền liệt:**

Docetaxel kết hợp với prednison hoặc prednisolon được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn và kháng hormon.

*** Ung thư dạ dày:**

Docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư dạ dày di căn, bao gồm cả ung thư biểu mô tuyến vùng nối giữa dạ dày thực quản – những bệnh nhân này chưa được dùng liệu pháp hóa trị liệu trước đó đối với bệnh ung thư di căn này.

*** Ung thư vùng đầu và cổ:**

Docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil được chỉ định để điều trị dẫn đầu cho bệnh nhân bị ung thư tế bào vảy vùng đầu và cổ tiến xa tại chỗ.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

Việc sử dụng docetaxel nên dành cho các đơn vị chuyên dùng hóa trị độc tế bào và chỉ được dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có chuyên môn về sử dụng hóa trị chống ung thư.

*** Đối với bệnh nhân người lớn:**

Liều khuyến cáo:

Đối với ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày, ung thư vùng đầu cổ, có thể dùng corticosteroid uống trước, như dexamethason 16 mg/ngày (tức: 8 mg x 2 lần/ngày) dùng trong 3 ngày, bắt đầu từ 1 ngày trước khi dùng docetaxel, trừ khi có chống chỉ định. Dự phòng bằng G-CSF có thể được sử dụng để giảm nhẹ nguy cơ độc tính huyết học.

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

Docetaxel được tiêm truyền trong một giờ, mỗi ba tuần một lần.

- Ung thư vú:

+ Trong điều trị hỗ trợ ung thư vú có và không có tổn thương hạch và còn mô được, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m² được dùng 1 giờ sau

doxorubicin 50 mg/m² và cyclophosphamid 500 mg/m² mỗi 3 tuần một lần, trong 6 chu kỳ (phác đồ TAC). Để điều trị bệnh nhân ung thư vú tiến xa tại chỗ hoặc di căn, liều khuyến cáo của docetaxel dùng đơn trị là 100 mg/m². Trong điều trị bước 1, liều docetaxel là 75 mg/m² khi dùng phối hợp với doxorubicin (50 mg/m²).

+ Khi kết hợp với trastuzumab, liều khuyến cáo của docetaxel là 100 mg/m² mỗi 3 tuần, với trastuzumab được dùng hàng tuần. Trong một nghiên cứu lâm sàng đăng ký chỉ định, việc tiêm truyền docetaxel lần đầu được bắt đầu vào ngày sau khi dùng liều đầu tiên của trastuzumab. Các liều docetaxel tiếp theo được dùng ngay sau khi tiêm truyền trastuzumab, nếu liều trước đó của trastuzumab được dung nạp tốt.

+ Khi kết hợp với capecitabin, liều khuyến cáo docetaxel là 75 mg/m² mỗi 3 tuần một lần, phối hợp với capecitabin liều 1250 mg/m² mỗi ngày 2 lần (trong vòng 30 phút sau bữa ăn) dùng trong 2 tuần, sau đó tạm nghỉ 1 tuần.

- Ung thư phổi không tế bào nhỏ:

Ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ chưa dùng hóa trị, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m² tiếp theo là truyền ngay cisplatin 75 mg/m² trong 30 - 60 phút. Trong điều trị sau khi thất bại với hoá trị platinum trước đó, liều khuyến cáo docetaxel là 75 mg/m² dùng đơn trị.

- Ung thư tuyến tiền liệt:

Liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m². Dùng liên tục prednison hoặc prednisolon 5 mg uống hai lần mỗi ngày.

- Ung thư dạ dày:

Liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, tiếp theo là cisplatin 75 mg/m², truyền tĩnh mạch từ 1 đến 3 giờ (cả 2 đều chỉ dùng vào ngày 1), tiếp theo là 5-fluorouracil 750 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ dùng trong 5 ngày, bắt đầu dùng sau khi truyền xong cisplatin. Điều trị được lặp lại mỗi 3 tuần. Bệnh nhân phải được dùng thuốc chống nôn và bù nước thích hợp trước khi sử dụng cisplatin. Dự phòng bằng G-CSF nên được sử dụng để giảm nhẹ nguy cơ độc tính huyết học.

- Ung thư vùng đầu và cổ:

Bệnh nhân phải được dùng trước thuốc chống nôn và bù nước thích hợp (trước và sau khi dùng cisplatin). Dự phòng bằng G-CSF có thể được sử dụng để giảm nhẹ nguy cơ độc tính huyết học. Tất cả các bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu TAX 323 và TAX 324 sử dụng docetaxel đã dự phòng bằng kháng sinh.

+ Hóa trị dẫn đầu tiếp theo là xạ trị (nghiên cứu TAX 323):

Để điều trị dẫn đầu đối với ung thư tế bào vảy vùng đầu – cổ tiến xa tại chỗ không mô được (SCCHN), liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, tiếp theo là cisplatin 75 mg/m² truyền trong 1 giờ, vào ngày 1, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 5-fluorouracil với liều 750 mg/m²/ngày dùng trong 5 ngày. Phác đồ này được dùng mỗi 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ. Sau khi hóa trị, bệnh nhân cần được hóa – xạ trị.

+ Hoá trị dẫn đầu tiếp theo là hóa – xạ trị (nghiên cứu TAX 324):

Để điều trị dẫn đầu cho bệnh nhân ung thư tế bào vảy vùng đầu - cổ tiến xa tại chỗ (không thể cắt bỏ được, xác suất chữa khỏi bệnh thấp khi mô và hạch bảo tồn cơ quan), liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ vào ngày 1, tiếp theo là cisplatin 100 mg/m² truyền từ 30 phút đến 3 giờ, sau đó là truyền tĩnh mạch liên tục 5-fluorouracil 1000 mg/m²/ngày từ ngày 1 đến ngày 4. Phác đồ này được dùng mỗi 3 tuần một lần trong 3 chu kỳ. Sau khi hóa trị, bệnh nhân cần được hóa – xạ trị.

Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị:

- Nguyên tắc chung:

Docetaxel nên được dùng khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1.500 tế bào/mm³. Ở những bệnh nhân bị sốt giảm bạch cầu trung tính, số lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/mm³ kéo dài hơn một tuần, phản ứng da nặng hoặc tích lũy, hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên nặng trong khi điều trị bằng docetaxel, liều dùng của docetaxel nên được giảm từ 100 mg/m² xuống 75 mg/m² và/hoặc từ 75 xuống còn 60 mg/m². Nếu bệnh nhân vẫn còn xảy ra những phản ứng này ở liều 60 mg/m², nên ngưng điều trị.

- Liều pháp hỗ trợ cho điều trị ung thư vú:

Dự phòng ban đầu bằng G-CSF nên được xem xét ở bệnh nhân dùng liệu pháp phối hợp docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid (TAC) để điều trị ung thư vú. Bệnh nhân xảy ra sốt giảm bạch cầu trung tính và/hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính nên giảm liều docetaxel xuống còn 60 mg/m² trong tất cả các chu kỳ tiếp theo. Bệnh nhân xảy ra viêm miệng nhóm G3 hoặc G4 nên giảm liều xuống còn 60 mg/m².

- Kết hợp với cisplatin:

Đối với bệnh nhân được dùng liệu ban đầu docetaxel 75 mg/m² kết hợp với cisplatin và số lượng tiểu cầu thấp nhất của bệnh nhân trong quá trình điều trị trước đó là < 25.000 tế bào/mm³, hoặc ở bệnh nhân bị sốt giảm bạch cầu trung tính, hoặc ở bệnh nhân xảy ra các độc tính ngoại huyết học nặng, liều docetaxel trong các chu kỳ tiếp theo nên được giảm xuống còn 65 mg/m².

- Kết hợp với capecitabin:

+ Đối với bệnh nhân có tiến triển đầu hiệu đầu tiên của độc tính nhóm G2 và vẫn tồn tại ở thời điểm điều trị tiếp theo với docetaxel/capecitabin, ngưng điều trị cho đến khi tình trạng nhiễm độc được phân loại ở nhóm G0-1 và điều trị lại với 100% liều ban đầu.

+ Đối với bệnh nhân có tiến triển dấu hiệu thứ hai của độc tính nhóm G2, hoặc dấu hiệu đầu tiên của độc tính nhóm G3, tại bất kỳ thời điểm nào trong chu trình điều trị, ngưng điều trị cho đến khi tình trạng độc tính được phân loại ở nhóm G0-1 và tiếp tục điều trị với docetaxel liều 55 mg/m².

+ Đối với bất kỳ dấu hiệu độc tính tiếp theo, hoặc bất kỳ độc tính ở nhóm G4, ngưng dùng docetaxel.

- Kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil:

+ Nếu một đợt sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính xảy ra, mặc dù có sử dụng G-CSF, liều docetaxel nên được giảm từ 75 xuống còn 60 mg/m². Nếu các đợt tiếp theo giảm bạch cầu trung tính phức hợp xảy ra nên giảm liều docetaxel từ 60 xuống 45 mg/m². Trong trường hợp giảm tiểu cầu nhóm G4, liều docetaxel nên được giảm từ 75 xuống 60 mg/m². Bệnh nhân không nên điều trị lại với các chu kỳ tiếp theo của docetaxel cho đến khi bạch cầu trung tính hồi phục đến mức > 1.500 tế bào/mm³ và tiểu cầu phục hồi đến mức > 100.000 tế bào/mm³. Ngưng điều trị nếu các độc tính này vẫn còn tồn tại.

+ Điều chỉnh liều khuyến cáo đối với các độc tính ở bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (5-FU) theo bảng 1 dưới đây:

Bảng 1:

Độc tính	Điều chỉnh liều
Tiêu chảy nhóm G3	Đợt 1: giảm 20% liều 5-FU. Đợt 2: sau đó giảm 20% liều docetaxel.
Tiêu chảy nhóm G4	Đợt 1: giảm 20% liều docetaxel và 5-FU. Đợt 2: ngưng điều trị.
Viêm miệng/viêm niêm mạc nhóm G3	Đợt 1: giảm 20% liều 5-FU. Đợt 2: chỉ ngưng sử dụng 5-FU tại tất cả các chu kỳ tiếp theo. Đợt 3: giảm 20% liều docetaxel.
Viêm miệng/viêm niêm mạc nhóm G4	Đợt 1: chỉ ngưng sử dụng 5-FU tại tất cả các chu kỳ tiếp theo. Đợt 2: giảm 20% liều docetaxel.

+ Trong nghiên cứu lâm sàng đăng ký chỉ định ung thư tế bào vảy vùng đầu – cổ, bệnh nhân đã xảy ra chứng giảm bạch cầu trung tính phức hợp (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kéo dài, sốt giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng), được khuyến cáo sử dụng G-CSF để có tác dụng dự phòng (như ngày thứ 6 - 15) trong tất cả các chu kỳ tiếp theo.

*** Các đối tượng đặc biệt:**

- Đối với bệnh nhân suy gan:

+ Dựa trên dữ liệu về dược động học của docetaxel liều 100 mg/m², dùng đơn trị, bệnh nhân có nồng độ transaminase (ALT và/hoặc AST) cao hơn 1,5 lần ULN và phosphatase kiềm cao hơn 2,5 lần ULN, liều khuyến cáo của docetaxel là 75 mg/m². Đối với những bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh > ULN và/hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN đi kèm với phosphatase kiềm > 6 lần ULN, không thể đưa ra khuyến cáo giảm liều và không nên dùng docetaxel trừ khi được chỉ định chặt chẽ.

+ Kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil để điều trị cho bệnh nhân ung thư dạ dày, nghiên cứu lâm sàng đăng ký chỉ định đã loại những bệnh nhân có ALT và/hoặc AST > 1,5 lần ULN cùng với phosphatase kiềm > 2,5 lần ULN, và bilirubin > 1 lần ULN; đối với những bệnh nhân này, không thể đưa ra khuyến cáo giảm liều và không nên dùng docetaxel trừ khi được chỉ định chặt chẽ. Chưa có dữ liệu ở những bệnh nhân bị suy gan được điều trị với docetaxel trong liệu pháp kết hợp liên quan các chỉ định khác.

- Đối với bệnh nhân trẻ em:

+ Tính an toàn và hiệu quả của docetaxel trong điều trị ung thư vòm họng ở trẻ em từ 1 tháng đến dưới 18 tuổi vẫn chưa được xác định.

+ Chưa có tính thích hợp trong sử dụng docetaxel ở trẻ em trong các chỉ định ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dạ dày và ung thư vùng đầu – cổ, không bao gồm ung thư vòm họng ít biệt hóa hơn, loại II và loại III.

- Đối với bệnh nhân người cao tuổi:

Dựa vào phân tích dược động học dân số, chưa có các hướng dẫn đặc biệt về sử dụng ở người cao tuổi. Khi kết hợp với capecitabin, đối với bệnh nhân ≥ 60 tuổi, nên giảm liều khởi đầu của capecitabin xuống còn 75%.

4.2. Cách dùng

- Phải thận trọng khi pha thuốc (đeo khẩu trang, mang găng tay). Nếu thuốc bị dính vào da, niêm mạc thì phải rửa ngay bằng xà phòng và nhiều nước.

- Nếu bảo quản lọ thuốc trong điều kiện lạnh, cần để lọ thuốc ở nhiệt độ dưới 25°C trong 5 phút trước khi sử dụng. Có thể dùng nhiều hơn 1 lọ thuốc Bestdocel 20 mg/1 ml khi cần thiết để đạt được liều mong muốn.

- Căn cứ liều dùng cần thiết cho bệnh nhân, bằng thao tác vô khuẩn rút toàn bộ dung dịch từ các lọ thuốc vào một bơm tiêm chia độ, có gắn kim. Bơm thể tích dung dịch thuốc cần dùng vào 1 chai hoặc túi dịch truyền glucose 5% hoặc dung dịch NaCl 0,9% có thể tích 250 ml, không nên pha với dung dịch thể tích lớn hơn vì nồng độ quá loãng docetaxel sẽ khó tan. Tuy nhiên, nếu dùng liều lớn hơn 190 mg thì phải pha trong dung dịch tiêm truyền có thể tích lớn hơn để đảm bảo nồng độ docetaxel không vượt quá 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch bằng cách dùng tay xoay nhẹ chai/túi. Dung dịch tiêm truyền sau khi pha nên được dùng ngay hoặc ổn định trong vòng 6 giờ khi bảo quản ở nhiệt độ từ dưới 25°C (kể cả thời gian tiêm truyền khoảng 1 giờ).

- Giống như tất cả các thuốc tiêm truyền khác, dung dịch tiêm truyền docetaxel nên được kiểm tra cảm quan trước khi sử dụng. Dung dịch có kết tủa phải được loại bỏ.

- Dung dịch tiêm truyền docetaxel là quá bão hòa và do đó, có thể kết tinh theo thời gian. Nếu xuất hiện tinh thể, dung dịch phải không được sử dụng nữa và bị loại bỏ.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh nhân lúc khởi trị có số lượng bạch cầu trung tính < 1.500 tế bào/mm³.

- Bệnh nhân bị suy gan nặng.

- Chống chỉ định của các thuốc khác phối hợp với docetaxel cũng được áp dụng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

- Đối với ung thư vú và ung thư phổi không tế bào nhỏ, sử dụng trước corticosteroid đường uống, như dexamethason 16 mg mỗi ngày (tức: 8 mg x 2 lần/ngày) dùng trong 3 ngày, bắt đầu từ 1 ngày trước khi dùng docetaxel, trừ khi có chống chỉ định, có thể làm giảm tỷ lệ và độ nặng của tình trạng giữ dịch cũng như độ nặng của các phản ứng quá mẫn. Đối với ung thư tuyến tiền liệt, sử dụng trước dexamethason 8 mg đường uống, 12 giờ, 3 giờ và 1 giờ trước khi truyền docetaxel.

- Huyết học:

+ Giảm bạch cầu trung tính là phản ứng phụ thường gặp nhất của docetaxel. Mức cực tiểu trung vị của bạch cầu trung tính là 7 ngày, nhưng khoảng thời gian này có thể ngắn hơn trên những bệnh nhân đã được điều trị nhiều từ trước. Nên thường xuyên theo dõi công thức máu trên tất cả bệnh nhân dùng docetaxel. Bệnh nhân nên được điều trị lại với docetaxel khi bạch cầu trung tính trở lại mức ≥ 1.500 tế bào/mm³.

+ Trong trường hợp giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 tế bào/mm³ trong 7 ngày hoặc nhiều hơn) trong suốt quá trình điều trị bằng docetaxel, nên giảm liều cho các đợt điều trị tiếp theo hoặc sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp.

+ Ở bệnh nhân điều trị bằng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (TCF), sốt giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính đã xảy ra với tỷ lệ thấp hơn khi bệnh nhân được dự phòng bằng G-CSF. Bệnh nhân được điều trị với TCF nên được dự phòng bằng G-CSF để giảm nhẹ nguy cơ giảm bạch cầu trung tính phức hợp (sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính). Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân được điều trị bằng TCF.

+ Ở bệnh nhân điều trị bằng docetaxel kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid (TAC), sốt giảm bạch cầu trung tính và/hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính đã xảy ra với tỷ lệ thấp hơn khi bệnh nhân được dự phòng ban đầu bằng G-CSF. Bệnh nhân được dùng liệu pháp điều trị kết hợp với TAC để điều trị ung thư vú nên được xem xét dự phòng ban đầu bằng G-CSF để giảm nhẹ nguy cơ giảm bạch cầu trung tính phức hợp (sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài hoặc nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính). Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân được điều trị với TAC.

- Phản ứng quá mẫn:

Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các phản ứng quá mẫn đặc biệt trong lần tiêm truyền thứ nhất và thứ hai. Các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra trong vòng vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền docetaxel, vì vậy nên có sẵn các thiết bị để điều trị hạ huyết áp và co thắt phế quản. Nếu phản ứng quá mẫn xảy ra, các triệu chứng phụ như đỏ bừng hoặc phản ứng cục bộ trên da không cần phải ngưng điều trị. Tuy nhiên, các phản ứng nặng, như hạ huyết áp nặng, co thắt phế quản hoặc phát ban/ban đỏ toàn thân cần ngừng ngay docetaxel và sử dụng liệu pháp thích hợp. Những bệnh nhân đã tiến triển các phản ứng quá mẫn nặng không nên được điều trị lại với docetaxel.

- Phản ứng trên da:

Ban da khu trú ở đầu các chi (lòng bàn tay – chân) kèm với phù và sau đó tróc vảy đã được ghi nhận. Đã có báo cáo về các triệu chứng nặng như phát ban, sau đó là tróc vảy dẫn đến gián đoạn hoặc ngưng dùng docetaxel.

- Tình trạng ứ dịch:

Những bệnh nhân bị ứ dịch nặng như tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim và báng bụng nên được theo dõi chặt chẽ.

- Rối loạn hô hấp:

+ Hội chứng suy hô hấp cấp tính, viêm phổi/viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, xơ phổi và suy hô hấp đã được báo cáo và có thể dẫn đến tử vong. Các trường hợp viêm phổi do xạ trị đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị đồng thời với xạ trị.

+ Nếu cần phải chứng ở phổi ngày càng nặng hoặc xuất hiện các dấu hiệu mới, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, chẩn đoán kịp thời và điều trị thích hợp. Ngưng điều trị docetaxel được khuyến cáo cho đến khi có chẩn đoán chính xác. Sử dụng sớm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ có thể giúp cải thiện tình trạng này. Lợi ích của việc tiếp tục điều trị với docetaxel phải được đánh giá cẩn thận.

- Bệnh nhân suy gan:

+ Trên bệnh nhân được điều trị docetaxel dùng đơn trị với liều 100 mg/m² có nồng độ transaminase huyết thanh (ALT và/hoặc AST) cao hơn 1,5 lần ULN đi kèm với nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh cao hơn 2,5 lần ULN, sẽ có nguy cơ cao xảy ra các phản ứng bất lợi nặng như tử vong do độc tính bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết, xuất huyết đường tiêu hóa có thể gây tử vong, sốt giảm bạch cầu trung tính, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, viêm miệng và suy nhược. Do đó, liều khuyến cáo của docetaxel trên những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan tăng là 75 mg/m² và cần xét nghiệm chức năng gan từ lúc khởi trị và trước mỗi chu kỳ điều trị.

+ Đối với bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh > ULN và/hoặc ALT và AST > 3,5 lần ULN đi kèm với nồng độ phosphatase kiềm > 6 lần ULN, không thể đưa ra khuyến nghị giảm liều và không nên dùng docetaxel trừ khi được chỉ định chặt chẽ.

+ Việc phối hợp với cisplatin và 5-fluorouracil để điều trị ung thư dạ dày, nghiên cứu lâm sàng đăng ký chỉ định đã loại những bệnh nhân có ALT và/hoặc AST > 1,5 lần ULN cùng với phosphatase kiềm > 2,5 lần ULN và bilirubin > 1 lần ULN; đối với những bệnh nhân này, không thể đưa ra khuyến nghị giảm liều và không nên dùng docetaxel trừ khi được chỉ định chặt chẽ. Chưa có dữ liệu ở

bệnh nhân bị suy gan được điều trị với docetaxel trong liệu pháp kết hợp liên quan các chỉ định khác.

- Bệnh nhân suy thận:

Hiện chưa có số liệu trên bệnh nhân suy thận nặng được điều trị với docetaxel.

- Hệ thần kinh:

Nếu xảy ra độc tính thần kinh ngoại biên nặng, yêu cầu phải giảm liều.

- Độc tính tim:

+ Suy tim đã được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị docetaxel phối hợp trastuzumab, đặc biệt là sau liệu pháp hóa trị có anthracyclin (doxorubicin hoặc epirubicin). Suy tim có thể nhẹ đến nặng và có thể dẫn đến tử vong.

+ Khi bệnh nhân thích hợp để điều trị bằng docetaxel kết hợp với trastuzumab, nên đánh giá chức năng tim lúc khởi trị. Chức năng tim cần được theo dõi thêm trong quá trình điều trị (như ba tháng một lần) để giúp xác định bệnh nhân có thể tiến triển suy giảm chức năng tim.

- Rối loạn mắt:

Phù hoàng điểm (CMO) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với docetaxel. Những bệnh nhân bị suy giảm thị lực nên được khám bệnh mắt đầy đủ và kịp thời. Trong trường hợp CMO được chẩn đoán, nên ngưng điều trị với docetaxel và bắt đầu liệu pháp điều trị thích hợp.

- Khác:

+ Các biện pháp tránh thai phải được thực hiện ở cả nam và nữ trong thời gian điều trị và đối với nam giới là ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị.

+ Cần tránh dùng đồng thời docetaxel với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin và voriconazol).

*** Thận trọng bổ sung khi sử dụng trong điều trị kết hợp ung thư vú:**

- Giảm bạch cầu trung tính phức hợp:

Đối với bệnh nhân xảy ra giảm bạch cầu trung tính phức hợp (giảm bạch cầu trung tính kéo dài, sốt giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng), cần xem xét dùng G-CSF và giảm liều.

- Rối loạn đường tiêu hóa:

Các triệu chứng như đau bụng và nhay cảm đau, sốt, tiêu chảy, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, có thể là các biểu hiện sớm của độc tính đường tiêu hóa nặng, cần được đánh giá và điều trị kịp thời.

- Suy tim sung huyết (CHF):

Bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng suy tim sung huyết trong khi điều trị và trong thời gian sau điều trị. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ TAC đối với ung thư vú có tổn thương hạch, nguy cơ CHF đã được chứng minh là cao hơn trong năm đầu tiên sau khi điều trị.

- Bệnh bạch cầu:

Ở bệnh nhân được điều trị với docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid (TAC), cần phải theo dõi huyết học do có nguy cơ xảy ra chậm loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy.

- Bệnh nhân có 4 hạch bị tổn thương:

Vì lợi ích được quan sát thấy ở bệnh nhân có 4 hạch bị tổn thương không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống còn không mắc bệnh (DFS) và tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) nên tỷ lệ lợi ích/nguy cơ rõ ràng đối với liệu pháp TAC ở bệnh nhân có 4 hạch bị tổn thương không được chứng minh đầy đủ tại phép phân tích cuối cùng.

- Người cao tuổi:

+ Có rất ít dữ liệu sẵn có ở bệnh nhân > 70 tuổi khi dùng docetaxel kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid.

+ Trong một nghiên cứu bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở 333 bệnh nhân dùng docetaxel mỗi 3 tuần, 209 bệnh nhân ≥ 65 tuổi và 68 bệnh nhân > 75 tuổi. Ở bệnh nhân điều trị với docetaxel mỗi ba tuần, tỷ lệ các thay đổi liên quan đến móng xảy ra ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi cao hơn ≥ 10% so với bệnh nhân trẻ tuổi. Tỷ lệ liên quan đến sốt, tiêu chảy, chán ăn và phù ngoại biên xảy ra ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi cao hơn ≥ 10% so với bệnh nhân dưới 65 tuổi.

+ Trong số 300 bệnh nhân (221 bệnh nhân trong giai đoạn III của nghiên cứu và 79 bệnh nhân trong giai đoạn II) được điều trị với docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil trong nghiên cứu ung thư dạ dày, 74 bệnh nhân ≥ 65 tuổi và 4 bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Tỷ lệ các phản ứng bất lợi nặng cao hơn ở người cao tuổi so với những bệnh nhân trẻ tuổi. Tỷ lệ các phản ứng bất lợi sau (tất cả các nhóm): ngủ lịm, viêm miệng, nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính xảy ra cao hơn ≥ 10% ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi. Bệnh nhân cao tuổi điều trị với TCF nên được theo dõi chặt chẽ.

- Thận trọng với tá dược:

Bestdocel 20 mg/1 ml chứa tá dược ethanol tuyệt đối, nên:

+ Gây hại cho bệnh nhân nghiện rượu.

+ Chú ý khi sử dụng cho phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, trẻ em và các nhóm có nguy cơ cao như: bệnh nhân bị suy gan, hoặc động kinh.

+ Cần xem xét các tác động có thể xảy ra trên hệ thần kinh trung ương.

+ Lượng ethanol trong sản phẩm có thể thay đổi tác dụng của các thuốc khác.

+ Lượng ethanol trong sản phẩm có thể tác động đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Docetaxel là một chất thân dầu nhưng chưa biết có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do đó, nên ngừng cho con bú trong suốt thời gian điều trị bằng docetaxel vì khả năng xảy ra phản ứng bất lợi ở trẻ sơ sinh.

*** Khả năng sinh sản:**

Trong các nghiên cứu cận lâm sàng, docetaxel có tác động gây độc trên gen và có thể làm thay đổi khả năng sinh sản ở nam giới. Do đó, nam giới được điều trị bằng docetaxel được khuyến không có con trong và đến 6 tháng sau khi điều trị và nên lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị.

* Phụ nữ có khả năng sinh sản, biện pháp tránh thai ở nam và nữ giới.

- Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản được điều trị với docetaxel nên được khuyến tránh mang thai và phải thông báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu có mang thai.

- Nên sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong quá trình điều trị.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Chưa có nghiên cứu về những ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Lượng ethanol trong sản phẩm có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc:

- Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự chuyển hóa của docetaxel có thể bị thay đổi khi dùng đồng thời với các hợp chất gây cảm ứng, ức chế hoặc được chuyển hóa bởi cytochrom P450-3A (vì vậy, có thể ức chế cạnh tranh với enzym này) như: ciclosporin, ketoconazol, erythromycin. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân với các thuốc này như là liệu pháp dùng đồng thời vì có thể xảy ra tương tác thuốc đáng kể.

- Trong trường hợp kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4, sự xuất hiện của các phản ứng bất lợi do docetaxel có thể tăng, do giảm chuyển hóa. Nếu sử dụng đồng thời với một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin và voriconazol) không thể tránh được, cần phải theo dõi lâm sàng chặt chẽ và điều chỉnh liều docetaxel phù hợp trong quá trình điều trị với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh. Trong một nghiên cứu được động học với 7 bệnh nhân, việc sử dụng đồng thời docetaxel với ketoconazol (thuốc ức chế CYP3A4 mạnh) làm giảm đáng kể độ thanh thải của docetaxel (giảm 49%).

- Được động học của docetaxel khi có prednisol đã được nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn. Docetaxel được chuyển hóa bởi CYP3A4 và prednisol được biết là gây cảm ứng enzym CYP3A4. Prednisol không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê trên được động học của docetaxel.

- Docetaxel liên kết cao với protein (> 95%). Mặc dù sự tương tác *in vivo* có thể xảy ra giữa docetaxel với các thuốc điều trị đồng thời không được điều tra chính thức, các tương tác *in vitro* với các chất liên kết chặt với protein như erythromycin, diphenhydramin, propranolol, propafenon, phenytoin, salicylat, sulfamethoxazol và natri valproat không ảnh hưởng đến liên kết với protein của docetaxel. Ngoài ra, dexamethason không ảnh hưởng đến việc gắn kết protein của docetaxel. Docetaxel không có ảnh hưởng đến sự liên kết của digitoxin.

- Được động học của docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời. Dữ liệu hạn chế từ một nghiên cứu đơn, không kiểm soát đã gợi ý về sự tương tác giữa docetaxel và carboplatin. Khi được kết hợp với docetaxel, độ thanh thải của carboplatin cao hơn khoảng 50% so với các giá trị đã báo cáo trước đó đối với liệu pháp đơn trị carboplatin.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

BESTDOCEL 20 mg/1 ml không được trộn lẫn với các chế phẩm thuốc hoặc các dung dịch pha tiêm truyền khác ngoại trừ các dung dịch ở mục **4.2 Cách dùng**.

10. Tác dụng không mong muốn:

Tóm tắt hồ sơ an toàn cho tất cả các chỉ định:

- Các tác dụng không mong muốn được xem xét là có thể hoặc có khả năng liên quan đến sử dụng docetaxel đã được ghi nhận trong các nghiên cứu:

+ 1.312 và 121 bệnh nhân điều trị với docetaxel, dùng đơn trị với liều tương ứng 100 mg/m² và 75 mg/m².

+ 258 bệnh nhân dùng docetaxel kết hợp với doxorubicin.

+ 406 bệnh nhân dùng docetaxel kết hợp với cisplatin.

+ 92 bệnh nhân dùng docetaxel kết hợp với trastuzumab.

+ 255 bệnh nhân dùng docetaxel kết hợp với capecitabin.

+ 332 bệnh nhân dùng docetaxel kết hợp với prednisol hoặc prednisolon (các tác dụng bất lợi liên quan đến điều trị quan trọng về lâm sàng được trình bày).

+ 1.276 bệnh nhân (744 và 532 bệnh nhân trong nhóm TAX 316 và GEICAM 9.805) dùng docetaxel kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid (các tác dụng bất lợi liên quan đến điều trị quan trọng về lâm sàng được trình bày).

+ 300 bệnh nhân ung thư dạ dày (221 bệnh nhân trong giai đoạn III của nghiên cứu và 79 bệnh nhân trong giai đoạn II) dùng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (các tác dụng bất lợi liên quan đến điều trị quan trọng về lâm sàng được trình bày).

+ 174 và 251 bệnh nhân ung thư vùng đầu và cổ dùng docetaxel kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil (các tác dụng bất lợi liên quan đến điều trị quan trọng về lâm sàng được trình bày).

- Các phản ứng này được mô tả dựa trên Phân độ độc tính theo tiêu chuẩn Viện Ung thư Hoa Kỳ (nhóm 3 = G3, nhóm 3-4 = G3/4, nhóm 4 = G4), COSTART và MedDRA. Các tần suất được định nghĩa như sau: rất hay gặp (≥ 1/10), hay gặp (≥ 1/100 đến <1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa rõ (chưa ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

- Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần.

- Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất đã được báo cáo với docetaxel đơn trị là: giảm bạch cầu trung tính (có thể hồi phục và không tích lũy, thời gian đạt trung vị đến cực tiểu là 7 ngày và khoảng thời gian trung vị 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 nghiêm trọng của

các tác dụng không mong muốn của docetaxel có thể tăng lên khi dùng docetaxel kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác.

- Khi kết hợp với trastuzumab, các tác dụng không mong muốn (tất cả các nhóm) được báo cáo là $\geq 10\%$. Có sự gia tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn nặng (40% so với 31%) và các tác dụng không mong muốn nhóm G4 (34% so với 23%) trong nhóm kết hợp trastuzumab so với liệu pháp đơn trị docetaxel.
- Khi kết hợp với capecitabin, các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị hay gặp nhất ($\geq 5\%$) được báo cáo trong một nghiên cứu giai đoạn III ở bệnh nhân ung thư vú thất bại với điều trị bằng anthracyclin đã được trình bày.

Các phản ứng không mong muốn sau đây hay gặp với docetaxel:

- Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Các phản ứng quá mẫn thường xảy ra trong vài phút sau khi bắt đầu truyền docetaxel và thường là nhẹ đến trung bình. Các triệu chứng hay gặp nhất được báo cáo là đỏ bừng, phát ban có hoặc không có ngứa, thắt ngực, đau lưng, khó thở và sốt hoặc ớn lạnh. Các phản ứng nặng được đặc trưng bởi hạ huyết áp và/hoặc co thắt phế quản hoặc phát ban/ban đỏ toàn thân.

- Rối loạn hệ thần kinh:

Sự tiến triển của độc tính thần kinh ngoại biên nặng đòi hỏi phải giảm liều. Các dấu hiệu thần kinh cảm giác từ nhẹ đến trung bình được đặc trưng bởi dị cảm, rối loạn cảm giác hoặc đau, bao gồm cả nóng bừng. Các ảnh hưởng thần kinh vận động chủ yếu là suy yếu.

- Rối loạn da và mô dưới da:

Các phản ứng trên da có thể hồi phục đã được quan sát và thường được xem là nhẹ đến trung bình. Các phản ứng được đặc trưng là phát ban bao gồm phát ban cục bộ chủ yếu ở bàn chân và bàn tay (bao gồm cả hội chứng bàn tay và bàn chân nặng), nhưng cũng xảy ra trên cánh tay, mặt hoặc ngực và thường kết hợp với ngứa. Phát ban thường xảy ra trong vòng một tuần sau khi truyền docetaxel. Đã có báo cáo các triệu chứng nặng ít gặp hơn như phát ban, sau đó là tróc vảy mà hiếm khi làm gián đoạn hoặc ngưng dùng docetaxel. Rối loạn móng nặng được đặc trưng bởi sự giảm tăng sắc tố móng và đôi khi đau đớn và trết móng.

- Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm:

+ Phản ứng tại chỗ tiêm truyền nổi chung là nhẹ và bao gồm tăng sắc tố, viêm, đỏ hoặc khô da, viêm tĩnh mạch hoặc thoát mạch và phù tĩnh mạch.

+ Tình trạng ứ dịch bao gồm các biến cố như phù ngoại vi và ít gặp hơn là tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, báng bụng và tăng cân. Phù ngoại biên thường khởi đầu ở các chi dưới và có thể khởi phát toàn thân kèm tăng cân (3 kg trở lên). Tình trạng ứ dịch được tích lũy theo tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng.

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư vú, đơn trị với docetaxel, liều 100 mg/m²:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 5,7%, bao gồm nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi, gây tử vong với tỉ lệ 1,7%)	Nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu trung tính G4 (G3/4: 4,6%).	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 76,4%); Thiếu máu (G3/4: 8,9%); Sốt giảm bạch cầu trung tính.	Giảm tiểu cầu (G4: 0,2%)	
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn (G3/4: 5,3%)		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn		
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3: 4,1%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 4%); Loạn vị giác (nặng: 0,07%)		
Rối loạn tim		Loạn nhịp tim (G3/4: 0,7%)	Suy tim
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp; Cao huyết áp; Xuất huyết	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở (nặng: 2,7%)		
Rối loạn đường tiêu hóa	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 đường tiêu hoá (nặng 0,3%)	Viêm thực quản (nặng: 0,4%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc; Phản ứng trên da		

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
	(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 tổng quát và tình trạng tại vị trí tiêm	Ứ dịch (nặng: 6,5%); Suy nhược (nặng: 11,2%); Đau	Phản ứng tại chỗ truyền; Đau ngực không do tim (nặng: 0,4%)	
Đang điều tra		Tăng bilirubin máu (G3/4 < 5%); Tăng phosphatase kiềm máu (G3/4 < 4%); Tăng AST (G3/4 < 3%); Tăng ALT (G3/4 < 2%)	

- Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn trong điều trị ung thư vú với đơn trị docetaxel, liều 100 mg/m²:

+ Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: giai đoạn xuất huyết kèm theo giảm tiểu cầu nhóm G3/4.

+ Rối loạn hệ thần kinh:

Dữ liệu thuận nghịch sẵn có trong số 35,3% bệnh nhân có tiến triển độc tính thần kinh sau khi đơn trị bằng docetaxel với liều 100 mg/m². Các biến cố này đã tự động hồi phục trong vòng 3 tháng.

+ Rối loạn mô da và mô dưới da:

Rất hiếm gặp: một trường hợp rụng tóc không hồi phục vào cuối đợt nghiên cứu. 73% các phản ứng trên da có thể hồi phục trong vòng 21 ngày.

+ Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm:

Liều tích lũy trung bình để ngưng điều trị là hơn 1.000 mg/m² và thời gian trung bình để hồi phục tình trạng ứ dịch là 16,4 tuần (trong khoảng từ 0 đến 42 tuần). Đợt khởi phát tình trạng ứ dịch trung bình và nặng chậm xuất hiện (liều tích lũy trung bình: 818,9 mg/m²) ở bệnh nhân có dùng thuốc dự phòng trước so với bệnh nhân không có dùng thuốc dự phòng (liều tích lũy trung bình: 489,7 mg/m²); tuy nhiên, tình trạng này đã được báo cáo ở một số bệnh nhân trong giai đoạn đầu điều trị.

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, đơn trị với docetaxel, liều 75 mg/m²:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 5%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 54,2%); Thiếu máu (G3/4: 10,8%); Giảm tiểu cầu (G4: 1,7%)	Sốt giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (không nặng)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 0,8%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 2,5%)
Rối loạn tim		Loạn nhịp tim (không nặng)
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp
Rối loạn đường tiêu hóa	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 mô liên kết		Đau cơ
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Suy nhược (nặng: 12,4%); Ứ dịch (nặng 0,8%); Đau	
Đang điều tra		Tăng bilirubin máu (G3/4 < 2%)

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư vú với docetaxel 75 mg/m² kết hợp doxorubicin:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Nhiễm trùng và	Nhiễm trùng		

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
nhiễm ký sinh trùng	(G3/4: 7,8%)		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 91,7%); Thiếu máu (G3/4: 9,4%); Sốt giảm bạch cầu trung tính; Giảm tiểu cầu (G4: 0,8%)		
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (G3/4: 1,2%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3: 0,4%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn tim		Suy tim; Loạn nhịp tim (không nặng)	
Rối loạn mạch			Hạ huyết áp
Rối loạn đường tiêu hóa	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 chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Suy nhược (nặng: 8,1%); Út dịch (nặng 1,2%); Đau	Phản ứng tại vị trí tiêm truyền	
Đang điều tra		Tăng bilirubin máu (G3/4 < 2,5%); Tăng phosphatase kiềm máu (G3/4 < 2,5%)	Tăng AST (G3/4 < 1%); Tăng ALT (G3/4 < 1%)

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ với docetaxel 75 mg/m² kết hợp với cisplatin:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 5,7%)		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G4: 51,5%); Thiếu máu (G3/4: 6,9%); Giảm tiểu cầu (G4: 0,5%)	Sốt giảm bạch cầu trung tính	
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn (G3/4: 2,5%)		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn		
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3: 3,7%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 2%)		
Rối loạn tim		Loạn nhịp tim (G3/4: 0,7%)	Suy tim
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp (G3/4: 0,7%)	
Rối loạn đường tiêu	Buồn nôn (G3/4:	Táo bón	

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
hóa	9,6%); Nôn (G3/4: 7,6%); Tiêu chảy (G3/4: 6,4%) Viêm miệng (G3/4: 2%);		
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 chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Suy nhược (nặng: 9,9%); Út dịch (nặng 0,7%); Sốt (G3/4: 1,2%)	Phản ứng tại vị trí tiêm truyền; Đau	
Đang điều tra		Tăng bilirubin máu (G3/4: 2,1%); Tăng ALT (G3/4: 1,3%)	Tăng AST (G3/4: 0,5%); Tăng phosphatase kiềm máu (G3/4: 0,3%)

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư vú với docetaxel 100 mg/m² kết hợp với trastuzumab:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 32%); Sốt giảm bạch cầu trung tính (bao gồm giảm bạch cầu trung tính kèm với sốt và sử dụng kháng sinh) hoặc nhiễm khuẩn huyết do giảm bạch cầu trung tính	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	Dị cảm; Đau đầu; Loạn vị giác; giảm xúc giác	
Rối loạn mắt	Tăng chảy nước mắt; Viêm kết mạc	
Rối loạn tim		Suy tim
Rối loạn mạch	Phù bạch huyết	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chảy máu cam; Đau họng – thanh quản; Viêm mũi họng; Khó thở; Ho; Chảy mũi	
Rối loạn đường tiêu hóa	Buồn nôn; Tiêu chảy; Nôn; Táo bón; Viêm miệng; Khó tiêu; Đau bụng	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc; Ban đỏ; Phát ban; Rối loạn móng	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ; Đau khớp; Đau tay chân; Đau xương; Đau lưng	
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Suy nhược; Phù ngoại biên; Sốt; Mệt mỏi; Viêm niêm mạc; Đau; Bệnh cúm như đau ốm; Đau ngực; Ốn lạnh	Ngủ lịm
Đang điều tra	Tăng cân	

- **Mô tả các phản ứng phụ được lựa chọn trong điều trị ung thư vú với docetaxel 100 mg/m² kết hợp với trastuzumab:**
+ Rối loạn máu và bạch huyết:
Rất hay gặp: Độc tính huyết học tăng ở bệnh nhân dùng trastuzumab và docetaxel, so với docetaxel đơn trị (32% nhóm G3/4 giảm bạch cầu trung bình so với 22%, sử dụng các tiêu chí NCI-CTC). Lưu ý rằng đây có thể là một đánh giá thấp vì dùng docetaxel đơn độc ở liều 100 mg/m² được biết là gây giảm bạch cầu trung tính ở 97% bệnh nhân, 76% nhóm G4, dựa trên công thức máu cực tiểu. Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu trung tính/nhiễm khuẩn máu do giảm bạch cầu trung tính cũng tăng ở bệnh nhân điều trị bằng herceptin và docetaxel (23% so với 17% ở bệnh nhân đơn trị bằng docetaxel).
+ Rối loạn tim:
Suy tim có triệu chứng đã được báo cáo ở 2,2% bệnh nhân dùng docetaxel với trastuzumab so với 0% bệnh nhân dùng docetaxel đơn độc. Trong nhóm

docetaxel với trastuzumab, 64% đã dùng một thuốc nhóm anthracyclin trước đó như là liệu pháp hỗ trợ so với 55% ở nhóm dùng docetaxel đơn độc.

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư vú với docetaxel 75 mg/m² kết hợp với capecitabin:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Bệnh nấm <i>Candida</i> ở miệng (G3/4: < 1%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 63%); Thiếu máu (G3/4: 10%)	Giảm tiểu cầu (G3/4: 1%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 1%); Giảm ngon miệng	Mất nước (G3/4: 2%)
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác (G3/4: < 1%); Đị cảm (G3/4: < 1%)	Chóng mặt; Nhức đầu (G3/4: < 1%); Bệnh thần kinh ngoại biên
Rối loạn mắt	Tăng chảy nước mắt	
Rối loạn hô hấp, lồng 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 đường tiêu hóa	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%); Chứng khó tiêu	Đau bụng trên; Khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da	Hội chứng bàn chân – bàn tay (G3/4: 24%); Rụng tóc (G3/4: 6%); Rối loạn móng (G3/4: 2%)	Viêm da; Phát ban có ban đỏ (G3/4: < 1%); Đổi màu móng; Trết móng (G3/4: 1%)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ (G3/4: 2%); Đau khớp (G3/4: 1%)	Đau chân và tay (G3/4: < 1%); Đau lưng (G3/4: 1%)
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Suy nhược (G3/4: 3%); Sốt (G3/4: 1%); Mệt mỏi/yếu (G3/4: 5%); Phù ngoại biên (G3/4: 1%)	Ngủ lịm; Đau
Đang điều tra		Tăng cân; Tăng bilirubin máu (G3/4: 9%)

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt với docetaxel 75 mg/m² kết hợp với prednison hoặc prednisolon:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 3,3%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 32%); Thiếu máu (G3/4: 4,9%)	Giảm tiểu cầu (G3/4: 0,6%); Sốt giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (G3/4: 0,6%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 1,2%); Loạn vị giác (G3/4: 0%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0%)
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt (G3/4: 0,6%)
Rối loạn mạch		Giảm chức năng thất trái (G3/4: 0,3%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Chảy máu cam (G3/4: 0%); Khó thở (G3/4: 0,6%); Ho (G3/4: 0%)
Rối loạn đường tiêu hóa	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)	Phát ban tróc vảy (G3/4: 0,3%)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp (G3/4: 0,3%); Đau cơ (G3/4: 0,3%)
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Mệt mỏi (G3/4: 3,9%); Ứ dịch (nặng: 0,6%)	

Bảng kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư vú đối với liệu pháp hỗ trợ docetaxel 75mg/m² kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid ở bệnh nhân ung thư vú có tổn thương hạch (TAX 316) và không có tổn thương hạch (GEICAM 9805) – dữ liệu được tổng hợp:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 2,4%); Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 2,6%)		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu (G3/4: 3%); Giảm bạch cầu trung tính (G4: 59,2%); Giảm tiểu cầu (G4: 1,6%); Sốt giảm bạch cầu trung tính (G3/4: chưa có sẵn)		
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 1,5%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác (G3/4: 0,6%); Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: < 0,1%)	Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0%)	Ngất xỉu (G3/4: 0%); Nhiễm độc thần kinh (G3/4: 0%); Buồn ngủ (G3/4: 0%)
Rối loạn mắt	Viêm kết mạc (G3/4: < 0,1%)	Tăng chảy nước mắt (G3/4: < 0,1%)	
Rối loạn tim		Loan nhịp tim (G3/4: 0,2%)	
Rối loạn mạch	Đồ bồng (G3/4: 0,5%)	Hạ huyết áp (G3/4: 0%); Viêm tĩnh mạch (G3/4: 0%)	Phù bạch huyết (G3/4: 0%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho (G3/4: 0%)	
Rối loạn đường tiêu hóa	Buồn nôn (G3/4: 5,0%); Viêm miệng (G3/4: 6,0%); Nôn (G3/4: 4,2%); Tiêu chảy (G3/4: 3,4%); Táo bón (G3/4: 0,5%)	Đau bụng (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (tồn tại: < 3%); Rối loạn da (G3/4: 0,6%); Rối loạn móng (G3/4: 0,4%)		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ (G3/4: 0,7%); Đau khớp (G3/4: 0,2%)		
Rối loạn vú và hệ sinh sản	Mắt kính (G3/4: chưa có sẵn)		
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Suy nhược (G3/4: 10,0%); Sốt (G3/4: chưa có sẵn); Phù ngoại biên (G3/4: 0,2%)		
Đang điều tra		Tăng cân (G3/4: 0%); Giảm cân (G3/4: 0,2%);	

- Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn đối với liệu pháp điều trị phối hợp với docetaxel 75mg/m² kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid ở bệnh nhân ung thư vú có tổn thương hạch (TAX 316) và không có tổn thương hạch (GEICAM 9805):

+ Rối loạn hệ thần kinh:
Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên đã được quan sát đang xảy ra trong quá trình theo dõi tiếp tục ở 10 bệnh nhân trong số 84 bệnh nhân bị bệnh thần kinh cảm

giác ngoại biên tại cuối giai đoạn hóa trị liệu trong nghiên cứu ung thư vú có tổn thương hạch (TAX316).

+ Rối loạn tim:

++ Trong nghiên cứu TAX316, 26 bệnh nhân (3,5%) trong nhóm TAC và 17 bệnh nhân (2,3%) trong nhóm FAC bị suy tim sung huyết (CHF). Tất cả ngoại trừ một bệnh nhân trong mỗi nhóm được chẩn đoán CHF hơn 30 ngày sau thời gian điều trị. 2 bệnh nhân trong nhóm TAC và 4 bệnh nhân trong nhóm FAC bị mất do suy tim.

++ Trong nghiên cứu GEICAM 9805, 3 bệnh nhân (0,6%) trong nhóm TAC và 3 bệnh nhân (0,6%) trong nhóm FAC đã tiến triển CHF trong giai đoạn tiếp theo. Một bệnh nhân ở nhóm TAC bị mất do bệnh cơ tim giãn nở.

+ Rối loạn mô da và mô dưới da:

++ Trong nghiên cứu TAX316, rụng tóc vẫn tiếp tục xảy ra vào giai đoạn tiếp theo sau khi kết thúc hóa trị đã được báo cáo ở 687 trong số 744 bệnh nhân nhóm TAC và 645 trong số 736 bệnh nhân nhóm FAC.

++ Vào cuối giai đoạn theo dõi sau khi kết thúc điều trị (thời gian theo dõi trung bình thực tế là 96 tháng), rụng tóc đã được quan sát đang xảy ra ở 29 bệnh nhân nhóm TAC (3,9%) và 16 bệnh nhân nhóm FAC (2,2%).

++ Trong nghiên cứu GEICAM 9805, chứng rụng tóc kéo dài trong giai đoạn sau khi kết thúc điều trị (thời gian theo dõi trung bình là 10 năm và 5 tháng) và đã được quan sát đang xảy ra ở 49 bệnh nhân (9,2%) trong nhóm TAC và 35 bệnh nhân (6,7%) trong nhóm FAC. Chứng rụng tóc liên quan đến thuốc nghiên cứu khởi phát hoặc nặng hơn trong giai đoạn sau điều trị ở 42 bệnh nhân (7,9%) trong nhóm TAC và 30 bệnh nhân (5,8%) trong nhóm FAC.

+ Rối loạn vú và hệ sinh sản:

++ Chứng mất kinh đã được quan sát đang xảy ra trong quá trình theo dõi tiếp tục ở 121 bệnh nhân trong số 202 bệnh nhân bị mất kinh tại thời điểm kết thúc hóa trị liệu trong nghiên cứu TAX316.

++ Trong nghiên cứu GEICAM 9805, chứng mất kinh kéo dài trong thời gian theo dõi sau điều trị (thời gian theo dõi trung bình là 10 năm và 5 tháng) và đã được quan sát đang xảy ra ở 18 bệnh nhân (3,4%) trong nhóm TAC và 5 bệnh nhân (1,0%) trong nhóm FAC.

+ Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm:

++ Trong nghiên cứu TAX316, phù ngoại biên đã được quan sát đang xảy ra ở 19 bệnh nhân trong số 119 bệnh nhân bị phù ngoại biên trong nhóm TAC và 4 bệnh nhân trong số 23 bệnh nhân bị phù ngoại biên trong nhóm FAC.

++ Trong nghiên cứu GEICAM 9805, phù bạch huyết đã được quan sát đang xảy ra ở 4 trong số 5 bệnh nhân ở nhóm TAC và 1 trong số 2 bệnh nhân ở nhóm FAC tại thời điểm kết thúc hóa trị liệu và không hồi phục trong thời gian theo dõi tiếp theo (thời gian theo dõi trung bình là 10 năm và 5 tháng). Chứng suy nhược kéo dài trong giai đoạn sau điều trị (thời gian theo dõi trung bình là 10 năm và 5 tháng) và được quan sát đang xảy ra ở 12 bệnh nhân (2,3%) ở nhóm TAC và 4 bệnh nhân (0,8%) ở nhóm FAC.

+ Bệnh bạch cầu cấp tính/Hội chứng loạn sản tủy:

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

++ Sau 10 năm theo dõi trong nghiên cứu GEICAM 9805, bệnh bạch cầu cấp tính xảy ra ở 1 trong số 532 bệnh nhân (0,2%) trong nhóm TAC và không có trường hợp nào được báo cáo ở bệnh nhân nhóm FAC. Không có bệnh nhân nào được chẩn đoán bị hội chứng loạn sản tủy trong cả hai nhóm điều trị.

+ Các biến chứng giảm bạch cầu trung tính:

Bảng dưới đây cho thấy tỉ lệ giảm bạch cầu trung bình nhóm G4, số giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính giảm ở bệnh nhân được điều trị dự phòng ban đầu với G-CSF sau khi đã được dự phòng bắt buộc trong nghiên cứu GEICAM – nhóm TAC.

++ Các biến chứng giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân dùng TAC có hoặc không có dự phòng ban đầu với G-CSF (GEICAM 9805):

	Không dự phòng ban đầu với G-CSF (n = 111) n (%)	Có dự phòng ban đầu với G-CSF (n = 421) n (%)
Giảm bạch cầu trung tính (G4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Sốt giảm bạch cầu trung tính	28 (25,2)	23 (5,5)
Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính	14 (12,6)	21 (5,0)
Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính (G3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư dạ dày đối với docetaxel 75 mg/m² kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil:

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính; Nhiễm trùng (G3/4: 11,7%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu (G3/4: 20,9%); Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 83,2%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 8,8%);	

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp
	Sốt giảm bạch cầu trung tính	
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn (G3/4: 1,7%)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 11,7%)	
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 8,7%)	Hoa mắt (G3/4: 2,3%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 1,3%)
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt (G3/4: 0%)
Rối loạn tai và tai trong		Giảm thính giác (G3/4: 0%)
Rối loạn tim		Loạn nhịp tim (G3/4: 1,0%)
Rối loạn đường tiêu hóa	Tiêu chảy (G3/4: 19,7%); Buồn nôn (G3/4: 16%); Viêm miệng (G3/4: 23,7%); Nôn (G3/4: 14,3%)	Táo bón (G3/4: 1,0%); Đau dạ dày-ruột (G3/4: 1,0%); Viêm thực quản/khó nuốt/nuốt đau (G3/4: 0,7%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 4,0%)	Ngứa phát ban (G3/4: 0,7%); Rối loạn móng (G3/4: 0,7%); Tróc vảy da (G3/4: 0%)
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Ngủ lịm (G3/4: 19,0%); Sốt (G3/4: 2,3%); Ứ dịch (nặng/đe dọa tính mạng: 1%)	

- **Mô tả các phản ứng phụ được chọn trong điều trị ung thư dạ dày đối với docetaxel 75 mg/m² kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil:**

+ Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Sốt giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính đã xảy ra tương ứng 17,2% và 13,5% bệnh nhân, bất kể sử dụng G-CSF. G-CSF được sử dụng để dự phòng thứ cấp ở 19,3% bệnh nhân (10,7% của chu kỳ). Sốt giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính đã xảy ra tương ứng 12,1% và 3,4% bệnh nhân khi được dự phòng với G-CSF, tương ứng 15,6% và 12,9% bệnh nhân không được dự phòng với G-CSF.

Bảng liệt kê các phản ứng phụ trong điều trị ung thư đầu và cổ đối với docetaxel 75mg/m² kết hợp với cisplatin và 5-fluorouracil:

- **Hóa trị dẫn đầu tiếp theo là xạ trị (TAX 323):**

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 6,3%); Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính		
Ung thư lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)		Đau do ung thư (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 76,3%); Thiếu máu (G3/4: 9,2%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 5,2%)	Sốt giảm bạch cầu trung tính	
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn (không nặng)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 0,6%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác/Loạn khứu giác; Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên (G3/4: 0,6%)	Hoa mắt	
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt; Viêm kết mạc	
Rối loạn tai và tai trong		Giảm thính giác	
Rối loạn tim		Thiếu máu cục bộ cơ tim (G3/4: 1,7%)	Loạn nhịp tim (G3/4: 0,6%)
Rối loạn mạch		Rối loạn tĩnh	

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
		mạch (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn đường tiêu hóa	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; Chứng khó tiêu; Xuất huyết đường tiêu hoá (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 10,9%)	Ngứa phát ban; Khô da; Tróc vảy da (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,6%)	
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Ngủ lịm (G3/4: 3,4%); Sốt (G3/4: 0,6%); Ứ dịch; Phù		
Đang điều tra		Tăng cân	

- Hóa trị dẫn đầu tiếp theo là hóa - xạ trị (TAX 324):			
Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (G3/4: 3,6%)	Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính	
Ung thư lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)		Đau do ung thư (G3/4: 1,2%)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (G3/4: 83,5%); Thiếu máu (G3/4: 12,4%); Giảm tiểu cầu (G3/4: 4,0%); Sốt giảm bạch cầu trung tính		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn (G3/4: 12,0%)		
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác/Loạn khứu giác (G3/4: 0,4%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 1,2%)	Hoa mắt (G3/4: 2,0%); Bệnh thần kinh vận động ngoại biên (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt	Viêm kết mạc
Rối loạn tai và tai trong	Giảm thính giác (G3/4: 1,2%)		
Rối loạn tim		Loạn nhịp tim (G3/4: 2,0%)	Thiếu máu cục bộ cơ tim
Rối loạn mạch			Rối loạn tĩnh mạch
Rối loạn đường tiêu hóa	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%); Táo bón (G3/4: 0,4%)	Chứng khó tiêu (G3/4: 0,8%); Đau dạ dày – ruột (G3/4: 1,2%); Xuất huyết đường tiêu hoá (G3/4: 0,4%)	

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Các phản ứng phụ rất hay gặp	Các phản ứng phụ hay gặp	Các phản ứng phụ ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (G3/4: 4,0%); Ngứa phát ban	Khô da; Tróc vảy da	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ (G3/4: 0,4%)	
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Ngủ lịm (G3/4: 4,0%); Sốt (G3/4: 3,6%); Ứ dịch (G3/4: 1,2%); Phù (G3/4: 1,2%)		
Đang điều tra	Giảm cân		Tăng cân

Quá trình lưu hành thuốc trên thị trường:

- Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp):
Các trường hợp ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính và hội chứng loạn sản tủy được báo cáo liên quan đến docetaxel khi dùng phối hợp với các chất hóa trị liệu khác và/hoặc xạ trị.
- Rối loạn máu và bạch huyết:
Ức chế tủy xương và các phản ứng phụ về huyết học khác đã được báo cáo. Hội chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC), thường kết hợp với nhiễm khuẩn huyết hoặc suy đa cơ quan, đã được báo cáo.
- Rối loạn hệ thống miễn dịch:
Một số trường hợp sốc phản vệ, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo.
- Rối loạn hệ thần kinh:
Các trường hợp hiếm gặp co giật hoặc mất ý thức thoáng qua đã được ghi nhận khi dùng docetaxel. Những phản ứng này đôi khi xuất hiện trong quá trình truyền thuốc.
- Rối loạn mắt:
Đã có báo cáo các trường hợp rất hiếm gặp các rối loạn thị giác thoáng qua (nhấp nháy mắt, đom đóm mắt, điểm tối) đặc trưng xảy ra trong quá trình truyền thuốc và kèm với phản ứng quá mẫn. Những phản ứng này có thể hồi phục khi ngưng truyền. Hiếm khi có báo cáo các trường hợp chảy nước mắt có hoặc không có viêm kết mạc, như các trường hợp tắc nghẽn ống dẫn nước mắt dẫn đến tình trạng chảy nước mắt quá mức. Các trường hợp phù hoàng điểm (CMO) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với docetaxel.
- Rối loạn tai và tai trong:
Đã có báo cáo hiếm gặp các trường hợp độc tính trên tai, suy giảm thính giác và/hoặc mất thính giác.
- Rối loạn tim:
Đã có báo cáo hiếm gặp các trường hợp nhồi máu cơ tim.
- Rối loạn mạch:
Đã có báo cáo hiếm gặp các biến cố huyết khối tắc tĩnh mạch.
- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:
Hội chứng suy hô hấp cấp và các trường hợp viêm phổi mô kẽ/viêm phổi, bệnh phổi mô kẽ, xơ phổi và suy hô hấp, đôi khi gây tử vong hiếm khi được báo cáo. Các trường hợp viêm phổi do xạ trị hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng xạ trị đồng thời.
- Rối loạn tiêu hóa:
Hiếm có báo cáo xảy ra mất nước do biến chứng đường tiêu hóa, thủng dạ dày ruột, viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ, viêm đại tràng, viêm ruột do giảm bạch cầu trung tính. Các trường hợp hiếm gặp xảy ra tắc ruột cũng đã được báo cáo.
- Rối loạn gan mật:
Đã có báo cáo các trường hợp rất hiếm gặp xảy ra viêm gan, đôi khi gây tử vong chủ yếu ở bệnh nhân có rối loạn gan từ trước.
- Rối loạn da và mô dưới da:
Đã báo cáo rất hiếm gặp các trường hợp lupus ban đỏ da và ban bong nước như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc. Trong một số trường hợp, các yếu tố kèm theo có thể góp phần làm tiến triển các tác động này. Những thay đổi giống như bệnh xơ cứng bì thường được xảy ra trước bởi phù bạch huyết ngoại biên đã được báo cáo với docetaxel. Các trường hợp rụng tóc thường xuyên (tần số chưa rõ) đã được báo cáo.
- Rối loạn thận và tiết niệu:
Thiếu năng thận và suy thận đã được báo cáo. Khoảng 20% các trường hợp này không có yếu tố nguy cơ đối với suy thận cấp như sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc thận và các rối loạn dạ dày - ruột.
- Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm:
+ Các hiện tượng nhắc lại do xạ trị hiếm khi được báo cáo.
+ Tình trạng ứ dịch không được kèm theo ở các đợt giảm niệu hoặc hạ huyết áp cấp tính. Mất nước và phù phổi rất hiếm khi được báo cáo.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:
Các trường hợp mất cân bằng điện giải đã được báo cáo. Các trường hợp giảm natri máu đã được báo cáo, chủ yếu được kết hợp với mất nước, nôn và viêm phổi. Hạ kali máu, hạ magiê máu, và hạ calci máu đã được quan sát, thường liên quan đến các rối loạn dạ dày ruột và đặc biệt là tiêu chảy.
* **Hướng dẫn xử trí ADR:**
- Để giảm thiểu sự xuất hiện và độ nặng của sự giữ nước và phản ứng quá mẫn, trước khi dùng docetaxel nên cho bệnh nhân uống trước corticosteroid; uống dexamethason 16 mg/ngày (chia 2 lần) trong 3 ngày. Trẻ: uống hoặc tiêm tĩnh mạch dexamethason 3 mg/m², 2 lần cách nhau 6 giờ; bắt đầu dùng 12 giờ trước khi dùng docetaxel.

- Trong điều trị ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ:
- + Bị tiêu chảy: giảm liều như bảng 1 ở mục **4.1. Liều dùng**. Dùng loperamid 2 mg, 4 giờ một lần trong 24 giờ. Nếu bị tiêu chảy nặng thì dùng octreotid, truyền dịch, kháng sinh và theo dõi điện giải.
- + Bị viêm miệng: giảm liều như bảng 1 ở mục **4.1. Liều dùng**. Điều trị bằng thuốc giảm đau dùng tại chỗ hoặc toàn thân, thuốc bôi phủ niêm mạc (benzylamin).
- + Những biểu hiện mất cảm vừa (ngứa, bốc hỏa, phản ứng tại chỗ ở da) không cần phải ngừng thuốc nhưng nên truyền thuốc chậm hơn. Cần nhắc giảm liều với các ADR khác ở da.
- + Nếu có các triệu chứng và dấu hiệu của thuốc thoát ra ngoài mạch, phải ngừng truyền ngay và truyền lại ở một tĩnh mạch khác. Phải theo dõi các phản ứng tại chỗ của bệnh nhân.
- + Ngừng trị liệu và điều trị tích cực khi bị các phản ứng quá mẫn nặng.
- + Truyền hồng cầu nếu bị thiếu máu nặng.
- + Kháng sinh trị liệu nếu bị nhiễm khuẩn. Có thể dùng kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn ở người bị giảm bạch cầu trung tính.
- + Hạn chế truyền dịch nếu có dấu hiệu giữ nước.
- + Dùng thuốc kháng histamin (có thể cùng với thuốc kích thích beta, corticosteroid hoặc noradrenalin) nếu bị mất cảm nhẹ hoặc vừa. Nếu bị nặng phải hỗ trợ, truyền dịch và các biện pháp khác tùy theo từng trường hợp.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều:

Có một số ít báo cáo về quá liều. Trong trường hợp quá liều, có thể dự đoán xảy ra các đợt cấp của các biến cố bất lợi. Các biến chứng chính của quá liều được dự kiến là ức chế tủy xương, nhiễm độc thần kinh ngoại biên và viêm niêm mạc.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Chưa có thuốc giải độc cho quá liều docetaxel. Trong trường hợp quá liều, cần giữ bệnh nhân tại một đơn vị chuyên khoa và theo dõi chặt chẽ các chức năng sinh tồn. Bệnh nhân nên được điều trị với G-CSF càng sớm càng tốt sau khi phát hiện quá liều. Các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp khác cần được áp dụng, nếu cần.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư.

Mã ATC: L01CD02.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

- Cơ chế tác dụng:

- + Docetaxel là thuốc chống ung thư, tác động bằng cách thúc đẩy sự lắp ráp tubulin thành các vi ống bền vững và ức chế sự tách rời của chúng dẫn đến giảm đáng kể lượng tubulin tự do. Sự gắn kết của docetaxel với các vi ống không ảnh hưởng đến số lượng tiền tố (protofilament).
- + *In vitro*, docetaxel đã được phát hiện làm phá vỡ mạng lưới vi ống trong tế bào, thành phần cần thiết cho các chức năng sống tế bào trong pha nguyên phân và kỳ trung gian.
- + Tác dụng dược lực học: *In vitro*, docetaxel được chứng minh là có độc tính tế bào chống nhiều dòng tế bào ung thư khác nhau ở chuột và người và chống lại các tế bào ung thư vừa mới được cắt bỏ trên người trong các thử nghiệm nhân dòng vô tính. Docetaxel đạt được nồng độ nội bào cao với thời gian lưu trú dài trong tế bào. Ngoài ra, docetaxel còn có hoạt tính trên một số, chứ không phải tất cả, dòng tế bào biểu hiện thái quá p-glycoprotein được mã hóa bởi gen kháng đa thuốc. *In vivo*, docetaxel không phụ thuộc thời gian dùng thuốc và có hoạt tính chống ung thư thực nghiệm với phổ rộng chống các khối u tiền xa được cấy ghép ở chuột và người.

12.2 Đặc tính dược động học:

- Hấp thu:

Dược động học của docetaxel đã được đánh giá ở bệnh nhân ung thư sau khi dùng liều 20 - 115 mg/m² trong các nghiên cứu giai đoạn I. Đặc tính động học của docetaxel là không phụ thuộc liều và phù hợp với mô hình dược động học ba ngăn với thời gian bán thải của các pha α , β và γ lần lượt là 4 phút; 36 phút và 11,1 giờ. Pha muộn một phần là do docetaxel đi ra khỏi ngăn ngoại biên tương đối chậm.

- Phân bố:

Sau dùng một liều 100 mg/m² tiêm truyền trong 1 giờ, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được là 3,7 μ g/ml với giá trị AUC tương ứng là 4,6 h. μ g/ml. Các giá trị trung bình của độ thanh thải toàn thân và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định lần lượt là 21 L/h/m² và 113 L. Sự biến thiên giữa các cá thể

về độ thanh thải toàn thân là khoảng 50%. Hơn 95% docetaxel được gắn kết với protein huyết tương.

- Thải trừ:

Một nghiên cứu về ¹⁴C-docetaxel đã được tiến hành ở ba bệnh nhân ung thư. Docetaxel được thải trừ trong cả nước tiểu và phân sau khi bị oxy hóa nhóm ester tert-butyl qua trung gian cytochrom P450, trong bảy ngày, bài tiết qua nước tiểu và phân tương ứng chiếm khoảng 6% và 75% lượng đồng vị phóng xạ được sử dụng. Khoảng 80% lượng đồng vị phóng xạ thu được trong phân được bài tiết trong 48 giờ đầu tiên dưới dạng 1 chất chuyển hóa chính, không có hoạt tính và 3 chất chuyển hóa phụ, không có hoạt tính và một lượng rất ít docetaxel dạng không đổi.

* Dân số đặc biệt:

- Tuổi và giới tính:

Một phân tích dược động học đã được thực hiện với docetaxel ở 577 bệnh nhân. Các thông số dược động học được ước tính theo mô hình nghiên cứu này rất giống với dữ liệu dược động học được ước tính từ các nghiên cứu giai đoạn I. Dược động học của docetaxel không thay đổi theo tuổi hoặc giới tính.

- Suy gan:

Ở một số ít bệnh nhân (n = 23) có dữ liệu hóa lâm sàng gợi ý có suy gan nhẹ đến trung bình (ALT, AST $\geq$ 1,5 lần giới hạn trên của trị số bình thường (ULN) kèm theo phosphatase kiềm $\geq$ 2,5 lần ULN), tổng độ thanh thải thấp hơn 27% mức trung bình.

- Ứ dịch:

Độ thanh thải của docetaxel không bị thay đổi ở bệnh nhân có tình trạng ứ dịch nhẹ đến trung bình và chưa có dữ liệu sẵn có ở bệnh nhân bị ứ dịch nặng.

* Liệu pháp điều trị kết hợp:

- Doxorubicin:

Khi dùng kết hợp, docetaxel không ảnh hưởng đến độ thanh thải của doxorubicin và các nồng độ trong huyết tương của doxorubicinol (một chất chuyển hóa của doxorubicin). Dược động học của docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamid không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời.

- Capecitabin:

Nghiên cứu giai đoạn I đánh giá ảnh hưởng của capecitabin đối với dược động học của docetaxel và ngược lại, cho thấy không có ảnh hưởng bởi capecitabin trên dược động học của docetaxel (C_{max} và AUC) và không có ảnh hưởng bởi docetaxel trên dược động học của chất chuyển hóa liên quan capecitabin 5'-DFUR.

- Cisplatin:

Độ thanh thải của docetaxel trong liệu pháp kết hợp với cisplatin tương tự như trong liệu pháp đơn trị. Mô tả dược động học của cisplatin được sử dụng ngay sau khi truyền docetaxel tương tự như trong liệu pháp đơn trị cisplatin.

- Cisplatin và 5-fluorouracil:

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

- Prednison và dexamethason:

Ảnh hưởng của prednison trên dược động học của docetaxel được sử dụng trước với dexamethason đã được nghiên cứu ở 42 bệnh nhân.

- Prednison:

Không thấy ảnh hưởng của prednison trên dược động học của docetaxel.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ 1 ml.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi pha chế: Sau khi pha dụng dịch tiêm truyền: sử dụng trong vòng 6 giờ (kể cả thời gian tiêm truyền khoảng 1 giờ) khi bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: USP

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

Trụ sở chính: 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam.

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty cổ phần Dược – Trang thiết bị y tế Bình Định (BIDIPHAR) - Nhà máy công nghệ cao Nhơn Hội: Lô A3.01 – A3.02 – A3.03, Khu A Khu kinh tế Nhơn Hội, xã Nhơn Hội, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam.

Quy cách SP:	Hộp 1 lọ x 1ml
Tiêu chuẩn:	Chất liệu: Giấy Fort Định lượng: 60g/m ² Cỡ chữ: $\geq$ 6 Yêu cầu kỹ thuật in: toa in 2 mặt, màu mực in rõ nét
Kích thước:	27 cm x 45 cm
Thông số màu:	K100 (Màu chữ đen)
Ghi chú:	Ban hành theo CV số: 8995/QLD-ĐK ngày 14/09/2022 đồng ý thay đổi địa điểm sản xuất thuốc

BAN TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÒNG KẾ HOẠCH

* Nơi nhận:

- QC (1 bản)
- KH (3 bản + gốc)
-