https://trungtamthuoc.com/

VN 29162.53

315 / 102

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/03/2019

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. AN ĐỘ
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

To be overprinted by Location

GTIN: XXXXXXXXXXXX
Sr. No.: XXXXXXXXX
Batch no.: XXXXXX
Mfg. date: DD/MM/YYYY
Exp. date: DD/MM/YYYY

| Name of Product: CHEMODOX (LIPODOX) | | AWS TYPE | Country | Language | Location |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Show box | VIETNAM | ENGLE | SPIL-Halol |
| Artwork Code | PANSB0891F | Void artwork Code No: PANSB0891E | | CD No.: | |
| Actual Size | 45x35x62 mm | Reason: Box size changed as per layout. Removed Vietnamese text. | | DRAWING No.: PGB092166500 | |
| Unvarnished Area | | No. of Colors : 6 | | | |
| Open position: Side opening | | Color codes: PANTONE 2607 C; PANTONE PROCESS CYAN C; PANTONE PROCESS MAGENTA C; PANTONE PROCESS YELLOW C; PANTONE 151 C; 40% of PANTONE 151 C; BLACK | | Artwork Prepared by : Sun Pharmaceutical Industries Limited Packaging Development Department [PDD] SPIL - Vadodara | |
| Specification / Type of Board | | | | | |
| Cyber XL VAR Board | | | | | |
| GSM 260 | | | | | |
| Lamination | Varnish | Prepared by | Checked by | Approved by | |
| | U.V. - | APPROVAL HISTORY ATTACHED | | | |
| | Aqueous YES | | | | |

https://trungtamthuoc.com/

| Name of Product: CHEMODOX (LIPODOX) | | | AWS TYPE | Country | Language | Location |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Label | VIETNAM | ENGLE | SPIL-Halol |
| Artwork Code | PANLB0839E | Void artwork Code No: PANLB0839D | | | CD No.: | |
| Actual Size | 65x30mm | Reason: Removed Vietnamese language | | | REMARKS: | |
| Unvarnished Area | | No. of Colors : 2 | | | | |
| Specification / Type of Paper | | Color codes: Pantone 2607; Pantone Process Cyan C; Pantone 2607 (50%) | | | Unwinding Direction: | |
| Sticker Label Roll Form | | | | | | |
| 60 GSM FASSON FASPHARMA PLUS/PERMANENT (HITAC)/PET23 (PT18451) | | | | | Artwork Prepared by : Sun Pharmaceutical Industries Limited Packaging Development Department [PDD] SPIL - Vadodara | |
| Lamination | Varnish | | Prepared by | Checked by | Approved by | |
| | U.V. Aqueous | YES | APPROVAL HISTORY ATTACHED | | | |

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

# Nhãn phụ

100%

Rx Thuốc kê đơn **THUỐC ĐỘC**
Thuốc tiêm liposome dùng để pha truyền tĩnh mạch
**CHEMODOX**
**Thành phần:** Mỗi ml chứa:
Doxorubicin hydrochloride USP 2.0 mg (dưới dạng pegylated liposome).
**Quy cách đóng gói**: hộp 1 lọ x 10 ml.
Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C trong tủ lạnh. Không để đông lạnh.
Dung dịch thuốc khi hoàn nguyên được bảo quản ở nhiệt độ từ 2-8°C và sử dụng trong vòng 24 giờ. Nên bỏ đi phần thuốc còn thừa.
**Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các nội dung khác**: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
**Số lô SX, ngày SX, hạn dùng**: xem "Batch no.", "Mfg.date", "Exp.date" trên nhãn gốc.
**Tiêu chuẩn**: TCCS
**Để xa tầm tay trẻ em.**
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
Không được tiêm bắp hay tiêm dưới da. Dung dịch truyền tĩnh mạch được pha loãng trong dextrose 5%.
**Sản xuất tại Ấn Độ bởi:**
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
Halol-Baroda Highway, Halol-389 350. Dist: Panchmahal, Gujarat State.
**SĐK:**
**DNNK:**

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

150% kích cỡ nhãn phụ

Rx Thuốc kê đơn **THUỐC ĐỘC**
Thuốc tiêm liposome dùng để pha truyền tĩnh mạch
**CHEMODOX**
**Thành phần:** Mỗi ml chứa:
Doxorubicin hydrochloride USP 2,0 mg (dưới dạng pegylated liposome).
**Quy cách đóng gói**: hộp 1 lọ x 10 ml.
Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C trong tủ lạnh. Không để đông lạnh.
Dung dịch thuốc khi hoàn nguyên được bảo quản ở nhiệt độ từ 2-8°C và sử dụng trong vòng 24 giờ. Nên bỏ đi phần thuốc còn thừa.
**Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các nội dung khác**: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
**Số lô SX, ngày SX, hạn dùng**: xem "Batch no.", "Mfg.date", "Exp.date" trên nhãn gốc.
**Tiêu chuẩn**: TCCS
**Để xa tầm tay trẻ em.**
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
Không được tiêm bắp hay tiêm dưới da. Dung dịch truyền tĩnh mạch được pha loãng trong dextrose 5%.
**Sản xuất tại Ấn Độ bởi:**
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
Halol-Baroda Highway, Halol-389 350. Dist: Panchmahal, Gujarat State.
**SĐK:**
**DNNK:**

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

THUỐC ĐỘC

# Rx CHEMODOX

## Thuốc tiêm liposome doxorubicin hydrochlorid pha truyền tĩnh mạch, 2mg/ml

***Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.***
***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.***
***Để xa tầm tay trẻ em.***
***Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.***

### 1. Thành phần, hàm lượng

Mỗi ml có chứa:

- Thành phần hoạt chất:
  Doxorubicin hydrochlorid USP.....2,0 mg
- Thành phần tá dược:
  Hydrogenated soya phosphatidyl choline, MPEG- distearoyl phosphatidylethanolamine, cholesterol HP, dehydrated alcohol, ammonium sulphate (extra pure), histidin, sucrose, sodium hydroxid, hydrochloric acid, nước cất pha tiêm, nitrogen.

### 2. Mô tả sản phẩm :

Chemodox là dịch phân tán màu đỏ, hơi mờ, vô khuẩn, đựng trong lọ dùng một lần duy nhất.

### 3. Chỉ định

Doxorubicin dạng liposome được chỉ định:

- Là một đơn trị liệu cho bệnh nhân ung thư vú di căn, có tăng nguy cơ bệnh tim.
- Điều trị ung thư buồng trứng tiến triển ở những phụ nữ đã thất bại trong một chế độ hóa trị liệu đầu tiên bằng bạch kim.
- Kết hợp với bortezomib trong điều trị bệnh đa u tủy xương tiến triển ở những bệnh nhân đã từng được điều trị ít nhất một lần và những người đã trải qua hoặc không thích hợp để cấy ghép tủy xương.
- Điều trị ung thư Kaposi liên quan đến AIDS ở những bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 thấp (<200 tế bào CD4 /$mm^3$) và bệnh da niêm mạc hoặc nội tạng kéo dài.

Doxorubicin dạng liposome có thể được sử dụng như liệu pháp hóa trị toàn thân đầu tiên, hoặc là thứ hai ở bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS có bệnh tiến triển hoặc ở bệnh nhân không dung nạp với liệu pháp hóa trị toàn thân trước đó bao gồm ít nhất hai trong số các thuốc sau đây: alkaloid vinca, bleomycin và doxorubicin chuẩn (hoặc các thuốc anthracyclin khác).

### 4. Liều dùng, Cách dùng

Doxorubicin dạng liposome chỉ nên được sử dụng dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa về ung thư chuyên về các tác nhân gây độc tế bào.
Doxorubicin dạng liposome có tính chất dược động duy nhất và không được sử dụng hoán đổi cho các công thức khác của doxorubicin hydrochlorid.

**Liều dùng**

*Ung thư vú / Ung thư buồng trứng*

Doxorubicin dạng liposome được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch với liều 50 mg/$m^2$ mỗi 4 tuần miễn là bệnh không tiến triển và bệnh nhân tiếp tục dung nạp điều trị.

*Đa u tủy*

Doxorubicin dạng liposome được sử dụng vào ngày thứ 4 của chế độ điều trị 3 tuần với bortezomib với liều 30 mg/$m^2$ truyền trong vòng 1 giờ ngay sau khi truyền bortezomib. Chế độ điều trị bortezomib bao gồm 1,3 mg/$m^2$ vào ngày 1, 4, 8 và 11 mỗi 3 tuần. Liều dùng cần được

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

lặp lại cho đến khi bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và dung nạp điều trị. Liều dùng ngày 4 của cả hai thuốc có thể trì hoãn đến 48 giờ nếu cần thiết về mặt y khoa. Liều dùng bortezomib cần cách khoảng ít nhất 72 giờ.

*Ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS*

Doxorubicin dạng liposome được tiêm tĩnh mạch ở liều 20 mg/m$^2$ mỗi hai đến ba tuần. Tránh các khoảng cách ngắn hơn 10 ngày vì sự tích tụ của thuốc và tăng khả năng gây độc không thể loại trừ được. Việc điều trị bệnh nhân từ hai đến ba tháng được khuyến cáo để đạt được đáp ứng điều trị. Tiếp tục điều trị nếu cần để duy trì đáp ứng điều trị.

*Đối với tất cả bệnh nhân*

Nếu bệnh nhân có các triệu chứng sớm hoặc dấu hiệu của phản ứng do tiêm truyền, ngay lập tức ngưng truyền, cho dùng các thuốc phòng ngừa phản ứng dị ứng thích hợp (thuốc kháng histamin và/hoặc các corticosteroid tác động ngắn) và dùng thuốc lại với tốc độ chậm hơn.

*Hướng dẫn điều chỉnh liều doxorubicin dạng liposome*

Để kiểm soát các biến cố bất lợi như ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân, viêm miệng hay độc tính về huyết học, có thể giảm liều hay giãn khoảng cách liều dùng. Hướng dẫn điều chỉnh liều doxorubicin dạng liposome đối với những biến cố bất lợi này được cung cấp trong bảng dưới đây. Xếp loại độc tính trong bảng này dựa trên Tiêu chí Độc tính Thông thường của Viện Ung thư Quốc gia.

Các bảng đối với ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân (Bảng 1) và viêm miệng (Bảng 2) đưa ra kế hoạch thay đổi liều dùng trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo trong điều trị ung thư vú hoặc buồng trứng (điều chỉnh chu kỳ điều trị 4 tuần được khuyến cáo): nếu những độc tính này xảy ra ở bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS, chu kỳ điều trị từ 2 đến 3 tuần được khuyến cáo có thể được điều chỉnh theo cách tương tự.

Bảng áp dụng cho độc tính về huyết học (Bảng 3) cung cấp lịch trình sau điều chỉnh liều dùng trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo chỉ trên những bệnh nhân bị ung thư vú hoặc buồng trứng.

**Bảng 1: Ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân**

| | **Tuần sau liều dùng doxorubicin dạng liposome** | | |
|---|---|---|---|
| **Cấp độ độc tính theo đánh giá hiện nay** | **Tuần 4** | **Tuần 5** | **Tuần 6** |
| **Độ 1** (hồng ban nhẹ, sung, hay tróc vảy mà không ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày) | **Lặp lại liều trừ khi** bệnh nhân đã bị độc tính trên da độ 3 hay 4 trước đây và cần thêm 1 tuần | **Lặp lại liều trừ khi** bệnh nhân đã bị độc tính trên da độ 3 hay 4 trước đây và cần thêm 1 tuần | **Giảm liều 25%; trở lại khoảng cách 4 tuần** |
| **Độ 2** (hồng ban, tróc vảy hay sung, có ảnh hưởng nhưng không phải loại trừ sinh hoạt hàng ngày; bỏng nước ít hay vết loét có đường kính nhỏ hơn 2cm) | **Đợi thêm 1 tuần** | **Đợi thêm 1 tuần** | **Giảm liều 25%; trở lại khoảng cách 4 tuần** |
| **Độ 3** (bỏng nước, loét hay sưng có ảnh hưởng đến việc đi lại hay sinh hoạt hàng ngày; | **Đợi thêm 1 tuần** | **Đợi thêm 1 tuần** | **Rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị** |

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

| | | | |
|---|---|---|---|
| không thể mặc quần áo thông thường) | | | |
| **Độ 4** (quá trình tại chỗ hay lan tỏa gây ra biến chứng nhiễm khuẩn, hay tình trạng nằm liệt giường hay nhập viện) | **Đợi thêm 1 tuần** | **Đợi thêm 1 tuần** | **Rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị** |

**Bảng 2: Viêm miệng**

| | **Tuần sau liều dùng doxorubicin dạng liposome** | | |
|---|---|---|---|
| **Cấp độ độc tính theo đánh giá hiện nay** | **Tuần 4** | **Tuần 5** | **Tuần 6** |
| **Độ 1** (loét không đau, hồng ban hay đau nhẹ) | **Lặp lại liều trừ khi** bệnh nhân đã bị viêm miệng độ 3 hay 4 trước đây và cần thêm 1 tuần | **Lặp lại liều trừ khi** bệnh nhân đã bị viêm miệng độ 3 hay 4 trước đây và cần thêm 1 tuần | **Giảm liều 25%; trở lại khoảng cách 4 tuần** hay rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị theo đánh giá của bác sĩ |
| **Độ 2** (ban gây đau, phù hay loét, nhưng vẫn có thể ăn) | **Đợi thêm 1 tuần** | **Đợi thêm 1 tuần** | **Giảm liều 25%; trở lại khoảng cách 4 tuần** hay rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị theo đánh giá của bác sĩ |
| **Độ 3** (ban gây đau, phù hay loét, nhưng không thể ăn) | **Đợi thêm 1 tuần** | **Đợi thêm 1 tuần** | **Rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị** |
| **Độ 4** (cần hỗ trợ trong ruột hay ngoài ruột) | **Đợi thêm 1 tuần** | **Đợi thêm 1 tuần** | **Rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị** |

**Bảng 3: Độc tính trên máu (ANC hoặc tiểu cầu) - Quản lý bệnh nhân ung thư vú hay buồng trứng**

| **ĐỘ** | **ANC** | **TIỂU CẦU** | **ĐIỀU CHỈNH** |
|---|---|---|---|
| **Độ 1** | 1.500 – 1.900 | 75.000 – 150.000 | Sử dụng lại thuốc mà không cần giảm liều. |
| **Độ 2** | 1.000 – < 1.500 | 50.000 – < 75.000 | Đợi đến khi ANC ≥ 1.500 và tiểu cầu ≥ 75.000; Sử dụng lại thuốc mà không cần giảm liều. |
| **Độ 3** | 500 – < 1.000 | 25.000 – < 50.000 | Đợi đến khi ANC ≥ 1.500 và tiểu cầu ≥ 75.000; Sử dụng lại thuốc mà không cần giảm liều. |
| **Độ 4** | < 500 | < 25.000 | Đợi đến khi ANC ≥ 1.500 và tiểu cầu ≥ 75.000; giảm liều 25% hoặc tiếp tục nguyên liều có bổ sung yếu tố tăng trưởng. |

Đối với bệnh nhân đa u tủy điều trị bằng doxorubicin dạng liposome kết hợp với bortezomib đã bị ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân hay viêm miệng, cần phải điều chỉnh liều doxorubicin dạng liposome như mô tả lần lượt trong Bảng 1 và 2 ở trên. Bảng 4 dưới đây cung cấp những cách điều chỉnh liều dùng khác như được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

được sử dụng trên bệnh nhân trong điều trị đa u tủy phối hợp doxorubicin liposome và bortezomib. Để biết thêm thông tin về liều dùng và cách điều chỉnh liều bortezomib, xin vui lòng xem thông tin đặc tính sản phẩm bortezomib.

**Bảng 4: Điều chỉnh liều đối với phác đồ phối hợp doxorubicin dạng liposome + bortezomib trên bệnh nhân đa u tủy**

| Tình trạng bệnh nhân | Doxorubicin dạng liposome | Bortezomib |
|---|---|---|
| Sốt ≥ 38°C và ANC < 1.000/mm$^3$ | Không sử dụng thuốc chu kỳ này nếu trước ngày 4; nếu sau ngày 4, giảm liều tiếp theo 25%. | Giảm liều tiếp theo 25%. |
| Vào bất kỳ ngày sử dụng thuốc nào sau ngày 1 của mỗi chu kỳ:<br>Số lượng tiểu cầu < 25.000/mm$^3$<br>Hemoglobin < 8 g/dl<br>ANC < 500/mm$^3$ | Không sử dụng thuốc chu kỳ này nếu trước ngày 4; nếu sau ngày 4, giảm liều tiếp theo 25% trong chu kỳ tiếp theo nếu bortezomib cần giảm vì độc tính trên máu.* | Không sử dụng thuốc; nếu 2 hoặc nhiều hơn liều dùng được sử dụng trong 1 chu kỳ, giảm liều 25% trong những chu kỳ tiếp theo. |
| Độc tính do thuốc không liên quan về mặt huyết học Độ 3 hoặc 4 | Không sử dụng thuốc cho đến khi hồi phục đến độ < 2 và giảm liều 25% đối với tất cả các liều tiếp theo. | Không sử dụng thuốc cho đến khi hồi phục đến độ < 2 và giảm liều 25% đối với tất cả các liều tiếp theo. |
| Đau có nguồn gốc thần kinh hoặc đau thần kinh ngoại biên | Không cần chỉnh liều. | Xem thông tin sản phẩm bortezomib. |

*để biết thêm thông tin về liều dùng và cách điều chỉnh liều bortezomib, xin vui lòng xem thông tin sản phẩm bortezomib

*Bệnh nhân suy giảm chức năng gan*

Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome được báo cáo trên ở một số ít bệnh nhân có nồng độ bilirubin toàn phần tăng không khác với bệnh nhân có bilirubin bình thường; tuy nhiên, cho đến khi có thêm kinh nghiệm điều trị, cần phải giảm liều doxorubicin dạng liposome ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan dựa trên kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng về ung thư vú và buồng trứng được báo cáo như sau: khi bắt đầu điều trị, nếu bilirubin nằm giữa 1,2-3,0 mg/dl, liều đầu tiên giảm 25%. Nếu bilirubin > 3,0 mg/dl, liều đầu tiên sẽ giảm 50%. Nếu bệnh nhân dung nạp được liều đầu tiên mà không tăng bilirubin hoặc men gan trong huyết thanh, liều cho chu kỳ 2 có thể tăng lên mức liều tiếp theo, nghĩa là nếu giảm 25% liều đầu tiên, tăng lên nguyên liều cho chu kỳ 2; nếu giảm 50% liều đầu tiên, tăng đến 75% liều cho chu kỳ 2. Liều dùng có thể tăng lên nguyên liều đối với các chu kỳ tiếp theo nếu được dung nạp. Doxorubicin dạng liposome có thể được sử dụng trên những bệnh nhân di căn gan có tăng bilirubin và men gan lên đến 4 lần giới hạn trên của phạm vi bình thường. Trước khi sử dụng doxorubicin dạng liposome, đánh giá chức năng gan bằng các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy như ALT/AST, phosphatase kiềm và bilirubin.

*Bệnh nhân suy giảm chức năng thận*

Vì doxorubicin được chuyển hóa bởi gan và bài tiết trong mật, không cần phải thay đổi liều dùng. Các dữ liệu dược động học của nhóm dân số đích được báo cáo (trong phạm vi độ thanh thải creatinin thử nghiệm 30-156 ml/phút) cho thấy sự thải trừ doxorubicin dạng liposome không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Không có dữ liệu dược động học trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút.

*Các bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS có cắt lách*

Vì không có kinh nghiệm điều trị với doxorubicin dạng liposome trên những bệnh nhân đã cắt lách, không khuyến cáo điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.

https://trungtamthuoc.com/

*Bệnh nhi*

Kinh nghiệm điều trị trên trẻ em rất hạn chế. Không khuyến cáo điều trị bằng doxorubicin dạng liposome trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

*Người cao tuổi*

Phân tích dựa trên dân số đích báo cáo rằng tuổi trong phạm vi thử nghiệm (21-75 năm tuổi) không làm thay đổi đáng kể tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome.

**Cách sử dụng**

Doxorubicin dạng liposome được dùng qua đường truyền tĩnh mạch.

Không dùng doxorubicin dạng liposome để tiêm bolus hoặc không pha loãng. Khuyến cáo đường truyền tĩnh mạch doxorubicin dạng liposome nối qua cổng phụ của đường truyền tĩnh mạch glucose 5% (50 mg/ml) để đạt được độ pha loãng hơn và làm giảm nguy cơ huyết khối và sự thoát mạch. Việc tiêm truyền có thể được thực hiện qua tĩnh mạch ngoại biên. Không sử dụng các bộ lọc lắp sẵn. Doxorubicin dạng liposome không được sử dụng qua đường tiêm bắp hoặc dưới da.

*Đối với liều <90 mg*: pha loãng doxorubicin dạng liposome trong 250 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5% (50 mg/ml).

*Đối với liều ≥ 90 mg*: pha loãng doxorubicin dạng liposome trong 500 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5% (50 mg/ml).

*Ung thư vú / Ung thư buồng trứng / Đa u tủy*

Để làm giảm nguy cơ phản ứng do tiêm truyền, liều ban đầu được sử dụng với tốc độ không lớn hơn 1 mg/phút. Nếu không thấy phản ứng do tiêm truyền, có thể truyền tiếp tục doxorubicin dạng liposome trong khoảng thời gian 60 phút.

Ở những bệnh nhân xảy ra phản ứng do tiêm truyền, cách truyền phải được điều chỉnh như sau: 5% tổng liều nên được truyền chậm trong 15 phút đầu. Nếu dung nạp tốt và không xảy ra phản ứng, tốc độ truyền có thể tăng lên gấp đôi trong 15 phút tiếp theo. Nếu được dung nạp tốt, việc truyền dịch sau đó có thể hoàn thành trong một giờ tiếp theo với tổng thời gian truyền là 90 phút.

*Ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS*

Doxorubicin dạng liposome được pha loãng trong 250ml dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) để truyền dịch và tiêm tĩnh mạch trong 30 phút.

## 5. Chống chỉ định

Không sử dụng doxorubicin dạng liposome để điều trị ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS mà có thể được điều trị hiệu quả bằng liệu pháp tại chỗ hoặc alfa-interferon toàn thân.

## 6. Cảnh báo và Thận trọng

Do sự khác nhau về tính chất dược động học và thời gian dùng thuốc nên không sử dụng doxorubicin dạng liposome hoán đổi với các công thức khác của doxorubicin hydrochlorid.

Độc tính tim

Tất cả các bệnh nhân sử dụng doxorubicin dạng liposome được khuyến cáo thường xuyên theo dõi điện tâm đồ. Những thay đổi thoáng qua trên điện tâm đồ như làm phẳng sóng T, giảm đoạn S-T và loạn nhịp nhẹ không được coi là chỉ định bắt buộc cho việc ngừng điều trị doxorubicin dạng liposome. Tuy nhiên, sự rút ngắn phức hợp QRS được xem là dấu hiệu của

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

chứng ngộ độc tim. Nếu có sự thay đổi này xảy ra, xét nghiệm khẳng định nhất đối với tổn thương cơ tim do anthracyclin ví dụ sinh thiết cơ tim cần phải được cân nhắc.
Các phương pháp cụ thể hơn để đánh giá và giám sát các chức năng tim so với ECG là đo phân suất tống máu thất trái bằng siêu âm tim hoặc tốt hơn là bằng chụp mạch máu đa tụ cầu (MUGA). Những phương pháp này phải được áp dụng thường quy trước khi bắt đầu điều trị doxorubicin dạng liposome và lặp lại định kỳ trong quá trình điều trị. Việc đánh giá chức năng tâm thất trái được xem là bắt buộc trước mỗi lần truyền bổ sung doxorubicin dạng liposome vượt quá liều anthracyclin tích lũy là 450 mg/m$^2$.
Các xét nghiệm đánh giá và các phương pháp được đề cập ở trên liên quan đến việc giám sát hoạt động của tim trong quá trình điều trị bằng anthracyclin cần được thực hiện theo thứ tự sau: theo dõi điện tâm đồ, đo phân suất tống máu thất trái, làm sinh thiết cơ tim. Nếu có một kết quả xét nghiệm cho biết có thể có tổn thương tim liên quan đến liệu pháp điều trị bằng doxorubicin dạng liposome, lợi ích của việc tiếp tục điều trị phải được cân nhắc kỹ lưỡng so với nguy cơ gây tổn thương cơ tim.
Ở những bệnh nhân bị bệnh tim cần điều trị, chỉ sử dụng doxorubicin dạng liposome khi lợi ích điều trị lớn hơn nguy cơ cho bệnh nhân.
Cần thận trọng trên những bệnh nhân suy tim điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.
Bất cứ khi nào có nghi ngờ về tình trạng đau cơ tim, nghĩa là, phân suất tống máu thất trái giảm đáng kể so với các giá trị trước khi điều trị và/hoặc phân suất tống máu thất trái thấp hơn giá trị tiên đoán có liên quan (ví dụ: <45%), sinh thiết cơ tim có thể được xem xét và lợi ích của việc tiếp tục điều trị phải được đánh giá cẩn thận trước nguy cơ bị tổn thương tim không hồi phục.
Suy tim sung huyết do bệnh cơ tim có thể xảy ra đột ngột, không có thay đổi giá trị điện tâm đồ trước và cũng có thể xảy ra vài tuần sau khi ngưng điều trị.
Cần thận trọng trên những bệnh nhân đã sử dụng các thuốc anthracyclin khác. Tổng liều doxorubicin hydrochlorid cũng phải tính đến bất kỳ liệu pháp điều trị nào trước đó (hoặc đồng thời) với các thuốc gây độc trên tim như các anthracyclin/anthraquinon khác hoặc ví dụ 5-fluorouracil. Độc tính trên tim cũng có thể xảy ra ở liều dùng anthracyclin tích lũy nhỏ hơn 450 mg/m$^2$ ở những bệnh nhân bị chiếu tia xạ trung thất trước đó hoặc ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng cyclophosphamid đồng thời.
Tính an toàn trên tim đối với liều dùng được khuyến cáo cho cả ung thư vú và ung thư buồng trứng (50 mg/m$^2$) là tương tự như tính an toàn ở liều dùng 20 mg/m$^2$ ở bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS.

<u>Sự suy giảm chức năng tủy xương</u>
Nhiều bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome có hiện tượng suy tủy xương trước đó do các yếu tố như bệnh HIV trước đây của họ hoặc nhiều thuốc đang sử dụng đồng thời hoặc trước đây, hoặc các khối u có liên quan đến tủy xương. Trong các thử nghiệm có kiểm soát được báo cáo, những bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị ở liều 50 mg/m$^2$, tình trạng suy tủy xương thường nhẹ đến trung bình, có thể đảo ngược và không liên quan đến các giai đoạn nhiễm khuẩn bạch cầu trung tính hoặc nhiễm khuẩn huyết. Ngoài ra, trong một nghiên cứu lâm sàng được báo cáo về doxorubicin dạng liposome so với topotecan, tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do điều trị ít hơn đáng kể trong nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng điều trị bằng doxorubicin dạng liposome. Tỷ lệ suy tủy xương thấp tương tự cũng thấy ở những bệnh nhân ung thư vú di căn điều trị bằng doxorubicin dạng liposome trong một nghiên cứu lâm sàng được báo cáo. Ngược lại với kinh nghiệm điều trị những bệnh nhân ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, tình trạng suy tủy xương dường như là biến cố bất lợi dẫn đến giảm liều ở bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS. Vì có khả năng gây suy tủy xương cần thực hiện xét nghiệm đếm tế bào máu định kỳ trong suốt quá trình điều trị bằng doxorubicin dạng liposome, và ở mức tối thiểu, trước mỗi liều dùng doxorubicin dạng liposome.

https://trungtamthuoc.com/

Tình trạng suy tủy xương nghiêm trọng kéo dài có thể dẫn đến nhiễm khuẩn bội nhiễm hoặc xuất huyết.
Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát được báo cáo, trên những bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS, so với nhóm điều trị bằng bleomycin/vincristin, các trường hợp nhiễm khuẩn cơ hội dường như xảy ra thường xuyên hơn trong quá trình điều trị với doxorubicin dạng liposome. Bệnh nhân và bác sĩ phải nhận thức được tỷ lệ này cao hơn và có hành động can thiệp phù hợp.

Ung thư huyết học thứ phát
Cũng như các thuốc chống tăng sinh gây tổn thương DNA khác, bệnh bạch cầu tủy cấp tính thứ cấp và hội chứng rối loạn sinh tủy được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin trong phác đồ phối hợp. Do đó, cần giám sát về mặt huyết học trên bất kỳ bệnh nhân nào điều trị bằng doxorubicin.

Ung thư miệng thứ phát
Rất hiếm trường hợp ung thư miệng thứ phát được báo cáo ở những bệnh nhân có tiếp xúc lâu dài (hơn một năm) với doxorubicin dạng liposome hoặc những người có liều doxorubicin dạng liposome tích lũy cao hơn 720 mg/m$^2$. Các trường hợp ung thư miệng thứ phát được chẩn đoán trong khi điều trị bằng doxorubicin dạng liposome và đến 6 năm sau liều cuối cùng. Bệnh nhân cần được kiểm tra định kỳ để xem có loét miệng hay bất kỳ khó chịu nào trong miệng có thể cho thấy ung thư miệng thứ phát.

Phản ứng liên quan đến truyền dịch
Các phản ứng nghiêm trọng và đôi khi đe dọa đến mạng sống, có đặc điểm giống như dị ứng hoặc phản ứng phản vệ, với các triệu chứng bao gồm hen, đỏ bừng, ban mày đay, đau ngực, sốt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, ngứa, đổ mồ hôi, khó thở, phù mặt, ớn lạnh, đau lưng, đau thắt ngực và cổ họng và/hoặc hạ huyết áp có thể xảy ra trong vòng vài phút sau khi bắt đầu truyền doxorubicin dạng liposome. Co giật liên quan đến phản ứng truyền dịch cũng xảy ra nhưng hiếm. Tạm thời ngừng truyền dịch thông thường sẽ giải quyết được những triệu chứng này mà không cần điều trị thêm. Tuy nhiên, các loại thuốc để điều trị những triệu chứng này (ví dụ: thuốc kháng histamin, corticosteroid, adrenalin, và thuốc chống co giật), cũng như thiết bị cấp cứu phải có sẵn để sử dụng ngay. Ở hầu hết các bệnh nhân, việc điều trị có thể được tiếp tục sau khi tất cả các triệu chứng đã được giải quyết, mà không tái phát. Phản ứng truyền dịch hiếm khi tái phát sau chu kỳ điều trị đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ phản ứng truyền dịch, liều ban đầu nên được dùng với tốc độ không lớn hơn 1 mg/phút.

Bệnh nhân tiểu đường
Lưu ý rằng mỗi lọ doxorubicin dạng liposome có chứa sucrose và liều này được pha trong dung dịch glucose 5% (50 mg/ml) để truyền.

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

***Thai kỳ***

Vì thành phần hoạt tính doxorubicin hydrochlorid trong **CHEMODOX** có thể gây dị tật bẩm sinh, thông báo cho bác sĩ nếu bạn nghĩ mình có thai. Điều quan trọng nữa là bạn hoặc bạn tình của bạn sử dụng một phương pháp ngừa thai đáng tin cậy để tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng doxorubicin dạng liposome và trong 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Điều này áp dụng cho cả hai bệnh nhân nam và nữ khi điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.

***Cho con bú***

Vì doxorubicin hydrochlorid có thể gây hại cho trẻ nhũ nhi nên phụ nữ phải ngưng cho con bú

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

trước khi bắt đầu điều trị bằng doxorubicin dạng liposome. Các chuyên gia y tế khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV không cho trẻ bú mẹ trong bất kỳ trường hợp nào để tránh lây truyền HIV.

**8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Không lái xe hay vận hành thiết bị, máy móc khi cảm thấy mệt hoặc buồn ngủ do điều trị với doxorubicin dạng liposome.

**9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

Không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức với doxorubicin dạng liposome, mặc dù các thử nghiệm kết hợp giai đoạn II với các tác nhân hóa trị thông thường đã được báo cáo ở bệnh nhân có khối u ác tính phụ khoa. Cần thận trọng trong việc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có tương tác với doxorubicin hydrochlorid chuẩn. Doxorubicin dạng liposome, giống như các chế phẩm doxorubicin hydrochlorid khác, có thể làm tăng độc tính của các liệu pháp chống ung thư khác. Trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo ở những bệnh nhân có khối u rắn (bao gồm ung thư vú và buồng trứng), những người đã từng dùng cyclophosphamid hoặc taxanes, không có độc tính mới phát sinh được ghi nhận. Ở bệnh nhân AIDS, cơn kịch phát viêm bàng quang xuất huyết do cyclophosphamid và sự gia tăng độc tính gan của 6-mercaptopurin đã được báo cáo với doxorubicin hydrochlorid chuẩn. Phải thận trọng khi chỉ định đồng thời bất kỳ tác nhân gây độc tế bào nào khác, đặc biệt là các thuốc gây độc trên tủy.

*Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.*

**10. Tác dụng không mong muốn**

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất trong các nghiên cứu lâm sàng trên ung thư vú/buồng trứng được báo cáo (50 mg/m$^2$ mỗi 4 tuần) là ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân. Tỉ lệ ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân được báo cáo là 44,0% - 46,1%. Những tác dụng này chủ yếu là nhẹ; mức độ nặng (độ 3) báo cáo trong khoảng 17% -19,5%. Tỉ lệ các trường hợp đe dọa tính mạng (độ 4) là <1%. Tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân đôi khi dẫn đến việc ngừng điều trị vĩnh viễn (3,7% - 7,0%). Ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân được đặc trưng bởi các mụt sần trên da màu đỏ và gây đau đớn. Bệnh nhân thường mắc tình trạng này nhìn chung sau hai hoặc ba chu kỳ điều trị. Tình trạng thường được cải thiện trong một hai tuần, và trong một số trường hợp, có thể mất đến 4 tuần hoặc lâu hơn để phục hồi hoàn toàn. Pyridoxin liều 50-150 mg mỗi ngày và corticosteroid đã được sử dụng để dự phòng và điều trị tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân, tuy nhiên các liệu pháp này chưa được đánh giá trong các thử nghiệm pha III. Các chiến lược khác để phòng ngừa và điều trị tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân bao gồm giữ bàn tay và bàn chân mát mẻ, bằng cách cho tiếp xúc chúng vào nước mát (ngâm, tắm, hoặc bơi), tránh nóng/ nước nóng quá mức và giữ chúng không bị giới hạn (không mang tất, găng tay, hoặc giày dép quá chật). Tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân dường như chủ yếu liên quan đến lịch trình điều trị và có thể giảm bằng cách kéo dài khoảng cách liều từ 1-2 tuần. Tuy nhiên, phản ứng này có thể nghiêm trọng và làm suy yếu một số bệnh nhân và có thể cần phải ngưng điều trị. Viêm miệng/viêm niêm mạc và buồn nôn cũng thường được báo cáo ở những bệnh nhân ung thư vú / buồng trứng, trong chương trình ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS (20 mg/m$^2$ mỗi 2 tuần), suy tủy (hầu hết là giảm bạch cầu) là tác dụng phụ thường gặp nhất (xem Mục Ung thư Kaposi liên quan đến AIDS). Tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân đã được báo cáo ở 16% bệnh nhân đa u tủy được điều trị với doxorubicin dạng liposome kết hợp với bortezomib. Tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân độ 3 được báo cáo ở 5% bệnh nhân. Không có báo cáo về tình trạng ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân độ 4. Các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị phối hợp (doxorubicin dạng liposome + bortezomib) thường gặp nhất là buồn nôn (40%), tiêu chảy (35%), giảm bạch cầu trung tính (33%), giảm tiểu cầu (29%), nôn mửa (28%), mệt mỏi (27%), và táo bón (22%).

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

Chương trình ung thư vú

Trong một nghiên cứu lâm sàng được báo cáo, những bệnh nhân ung thư vú tiến triển chưa được điều trị bằng hóa trị trước khi điều trị di căn được điều trị với doxorubicin dạng liposome với liều 50 mg/m$^2$ mỗi 4 tuần hoặc doxorubicin liều 60 mg/m$^2$ mỗi 3 tuần . Các biến cố bất lợi phổ biến sau đây được báo cáo thường gặp hơn ở nhóm sử dụng doxorubicin so với doxorubicin dạng liposome: buồn nôn (53% so với 37%; độ 3/4 5% so với 3%), nôn mửa (31% so với 19%; độ 3/4 4% so với ít hơn 1%), rụng tóc (66% so với 20%), rụng tóc rõ rệt (54% so với 7%), và giảm bạch cầu trung tính (10% so với 4%; độ 3/4 8% so với 2%).

Viêm niêm mạc (23% so với 13%; độ 3/4 4% so với 2%), và viêm miệng (22% so với 15%; độ 3/4 5% so với 2%) được báo cáo phổ biến hơn đối với doxorubicin dạng liposome so với doxorubicin. Thời gian trung bình của các biến cố nghiêm trọng nhất (độ 3/4) cho cả hai nhóm là 30 ngày hoặc ít hơn. Xem Bảng 5 để biết đầy đủ các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.

Tỷ lệ các tác dụng huyết học đe dọa tính mạng (độ 4) là <1,0% và nhiễm khuẩn huyết được báo cáo ở 1% bệnh nhân. Hỗ trợ yếu tố tăng trưởng hoặc hỗ trợ truyền máu là cần thiết ở 5,1% và 5,5% bệnh nhân một cách tương ứng.

Các giá trị cận lâm sàng bất thường có ý nghĩa trên lâm sàng (độ 3 và 4) được báo cáo ở nhóm này là thấp bao gồm tăng nồng độ bilirubin, AST và ALT với tỷ lệ 2,4%, 1,6% và <1% bệnh nhân. Không có sự gia tăng đáng kể trên lâm sàng nồng độ creatinin huyết thanh được báo cáo.

**Bảng 5: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng ung thư vú đã được báo cáo (50 mg/m$^2$ mỗi 4 tuần) (trên bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin dạng liposome) theo mức độ nghiêm trọng, phân loại theo hệ thống cơ quan MedDRA và giai đoạn liên quan**

Rất phổ biến (≥ 1/10); Phổ biến (≥1/100, <1/10); Không phổ biến (≥ 1/1.000, <1/100)

**CIOMS III**

| **Biến cố bất lợi theo hệ cơ quan** | Ung thư vú tất cả các cấp độ nghiêm trọng (≥ 5%) | Ung thư vú Độ 3/4 (≥ 5%) | Ung thư vú (1-5%) chưa được báo cáo trước đây trong các nghiên cứu lâm sàng |
|---|---|---|---|
| **Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng** | | | |
| Phổ biến | Viêm họng | | Viêm nang lông, nhiễm nấm, loét nhiệt miệng (không phải do virút herpes), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên |
| Không phổ biến | | Viêm họng | |
| **Rối loạn máu và hệ bạch huyết** | | | |
| Phổ biến | Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu | Giảm bạch cầu, thiếu máu | Tăng tiểu cầu nguyên phát |
| Không phổ biến | | Giảm bạch cầu trung tính | |
| **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng** | | | |
| Rất phổ biến | Chán ăn | | |
| Phổ biến | | Chán ăn | |
| **Rối loạn hệ thần kinh** | | | |
| Phổ biến | Dị cảm | Dị cảm | Đau thần kinh ngoại biên |

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

| | | | |
|---|---|---|---|
| Không phổ biến | Buồn ngủ | | |
| **Rối loạn mắt** | | | |
| Phổ biến | | | Chảy nước mắt, nhìn mờ |
| **Rối loạn tim** | | | |
| Phổ biến | | | Loạn nhịp thất |
| **Rối loạn hô hấp, lồng ngực và mô kẽ** | | | |
| Phổ biến | | | Chảy máu cam |
| **Rối loạn dạ dày - ruột** | | | |
| Rất phổ biến | Buồn nôn, viêm miệng, nôn mửa | | |
| Phổ biến | Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, loét miệng | Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng | Đau miệng |
| Không phổ biến | | Loét miệng, táo bón, nôn mửa | |
| **Rối loạn mô liên kết da và dưới da** | | | |
| Rất phổ biến | Ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân*, rụng tóc, phát ban | ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân* | |
| Phổ biến | Khô da, mất màu da, sắc tố bất thường, ban đỏ | Phát ban | Ban bọng nước, viêm da, ban đỏ, rối loạn móng, da vảy |
| Không phổ biến | | Sắc tố bất thường, ban đỏ | |
| **Rối loạn mô liên kết và hệ cơ xương** | | | |
| Phổ biến | | | Chứng chuột rút, đau xương, đau cơ xương khớp |
| **Rối loạn ở ngực và cơ quan sinh sản** | | | |
| Phổ biến | | | Đau ngực |
| **Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm** | | | |
| Rất phổ biến | Suy nhược, mệt mỏi, viêm niêm mạc | | |
| Phổ biến | Yếu, sốt, đau | Suy nhược, viêm niêm mạc | Phù, phù chân |
| Không phổ biến | | Mệt, yếu, đau | |

* PPE: ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân (Hội chứng Tay-Chân).

Chương trình ung thư buồng trứng

Bệnh nhân ung thư buồng trứng (từ một nhóm nhỏ các bệnh nhân có khối u rắn) đã được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome với liều 50 mg/m$^2$ trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo. Xem **Bảng 6** về các tác dụng không mong muốn được báo cáo trên những bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.

**Bảng 6: Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng về ung thư buồng trứng (50 mg/m$^2$ mỗi 4 tuần) (bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin dạng liposome) theo mức độ nghiêm trọng, hệ thống phân loại theo cơ quan MedDRA và giai đoạn liên quan**

Rất phổ biến (≥ 1/10); Phổ biến (≥ 1/100, <1/10); Không phổ biến (≥ 1/1.000, <1/100)

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

**CIOMS III**

| **Biến cố bất lợi theo hệ cơ quan** | Ung thư buồng trứng ở mọi mức độ nghiêm trọng (≥ 5%) | Ung thư buồng trứng Độ 3/4 (≥ 5%) | Ung thư buồng trứng (1-5%) |
|---|---|---|---|
| **Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng** | | | |
| Phổ biến | Viêm họng | | Nhiễm khuẩn, nhiễm nấm Candida miệng, nhiễm virút herpes zoster, nhiễm khuẩn đường tiểu |
| Không phổ biến | | Viêm họng | |
| **Rối loạn máu và hệ bạch huyết** | | | |
| Rất phổ biến | Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu | Giảm bạch cầu trung tính | |
| Phổ biến | | Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu | Thiếu máu nhược sắc |
| **Rối loạn hệ miễn dịch** | | | |
| Phổ biến | | | Phản ứng dị ứng |
| **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng** | | | |
| Rất phổ biến | Chán ăn | | |
| Phổ biến | | | Mất nước, suy nhược thể chất |
| Không phổ biến | | Chán ăn | |
| **Rối loạn tâm thần** | | | |
| Phổ biến | | | Lo lắng, trầm cảm, mất ngủ |
| **Rối loạn hệ thần kinh** | | | |
| Phổ biến | Dị cảm, buồn ngủ | | Nhức đầu, chóng mặt, đau thần kinh, tăng trương lực cơ |
| Không phổ biến | | Dị cảm, buồn ngủ | |
| **Rối loạn mắt** | | | |
| Phổ biến | | | Viêm kết mạc |
| **Rối loạn tim** | | | |
| Phổ biến | | | Rối loạn tim mạch |
| **Rối loạn mạch** | | | |
| Phổ biến | | | Giãn mạch |
| **Rối loạn hô hấp, lồng ngực và mô kẽ** | | | |
| Phổ biến | | | Khó thở, ho nhiều |
| **Rối loạn dạ dày ruột** | | | |
| Rất phổ biến | Táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng, nôn mửa | | |
| Phổ biến | Đau bụng, khó tiêu, loét miệng | Buồn nôn, viêm miệng, nôn mửa, đau bụng, tiêu chảy | Loét miệng, viêm thực quản, buồn nôn và nôn mửa, viêm dạ dày, khó |

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | nuốt, khô miệng, đầy hơi, viêm nướu răng, thay đổi vị giác |
| Không phổ biến | | Táo bón, khó tiêu, loét miệng | |
| **Rối loạn mô dưới da và da** | | | |
| Rất phổ biến | ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân*, rụng tóc, phát ban | ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân* | |
| Phổ biến | Khô da, mất màu da | Rụng tóc, phát ban | Phát ban có mụn nước, mày đay, viêm da tróc vảy, rối loạn da, phát ban nổi sần, đổ mồ hôi, mụn trứng cá, loét da |
| **Rối loạn mô liên kết và hệ cơ xương** | | | |
| Phổ biến | | | Đau lưng, Đau cơ |
| **Rối loạn thận và tiết niệu** | | | |
| Phổ biến | | | Khó tiểu |
| **Rối loạn ở ngực và cơ quan sinh sản** | | | |
| Phổ biến | | | Viêm âm đạo |
| **Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm** | | | |
| Rất phổ biến | Suy nhược, rối loạn màng nhầy | | |
| Phổ biến | Sốt, đau | Suy nhược, rối loạn màng nhầy, đau | Ớn lạnh, đau ngực, khó chịu, phù ngoại vi |
| Không phổ biến | | Sốt | |
| **Các nghiên cứu** | | | |
| Phổ biến | | | Sụt cân |

* PPE: ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân (Hội chứng Tay-Chân).

Tình trạng suy tủy chủ yếu là nhẹ hoặc trung bình và có thể quản lý được. Nhiễm khuẩn huyết có liên quan đến giảm bạch cầu xảy ra không thường xuyên (<1%). Hỗ trợ yếu tố tăng trưởng được yêu cầu không thường xuyên (<5%) và sự hỗ trợ truyền máu đã được yêu cầu ở khoảng 15% bệnh nhân.

Ở những bệnh nhân bị ung thư buồng trứng, những giá trị cận lâm sàng bất thường có ý nghĩa về mặt lâm sàng được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với doxorubicin dạng liposome bao gồm tăng bilirubin toàn phần (thường ở bệnh nhân có di căn gan) (5%) và tăng nồng độ creatinin huyết thanh (5%). Tăng AST xảy ra ít hơn (<1%).
Trên các bệnh nhân có khối u cứng (bao gồm bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng) được điều trị chủ yếu ở liều 50 mg/m$^2$ mỗi 4 tuần, độ an toàn và tỷ lệ tác dụng bất lợi tương đương với những bệnh nhân được điều trị ung thư vú trong các nghiên cứu lâm sàng về ung thư vú và buồng trứng.

Chương trình đa u tủy
Trong số những bệnh nhân có đa u tủy đã được điều trị ít nhất 1 liệu pháp trước đây, có ít bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp phối hợp doxorubicin dạng liposome ở liều 30 mg/m$^2$ trong

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

một giờ truyền tĩnh mạch vào ngày thứ 4 sau khi dùng bortezomib với liều 1,3 mg/m$^2$ vào các ngày 1, 4, 8, và 11, mỗi ba tuần hoặc với phác đồ đơn trị bortezomib trong các nghiên cứu lâm sàng pha III được báo cáo. Xem **Bảng 7** về các tác dụng bất lợi được báo cáo ở ≥ 5% bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp phối hợp doxorubicin dạng liposome phối hợp với bortezomib.

Tình trạng giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu là những biến cố huyết học được báo cáo thường xuyên nhất với cả hai liệu pháp doxorubicin dạng liposome phối hợp với bortezomib và liệu pháp đơn trị bortezomib. Tỉ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 ở nhóm điều trị kết hợp cao hơn so với nhóm đơn trị (28% so với 14%). Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 3 và 4 ở nhóm điều trị kết hợp cao hơn so với nhóm đơn trị liệu (22% so với 14%). Tỷ lệ thiếu máu tương tự ở cả hai nhóm điều trị (7% so với 5%).

Viêm miệng được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm điều trị kết hợp (16%) so với nhóm đơn trị (3%), và hầu hết các trường hợp đều ở độ 2 hoặc thấp hơn. Viêm miệng độ 3 được báo cáo ở 2% bệnh nhân trong nhóm điều trị kết hợp. Không có tình trạng viêm miệng độ 4 nào được báo cáo.

Buồn nôn và ói mửa được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm điều trị kết hợp (40% và 28%) so với nhóm đơn trị (32% và 15%) và phần lớn là ở độ 1 và 2.

Việc ngừng điều trị một hoặc cả hai tác nhân do các biến cố ngoại ý được thấy ở 38% bệnh nhân. Các biến cố bất lợi thường gặp dẫn đến ngừng điều trị bortezomib và doxorubicin dạng liposome bao gồm ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân, đau dây thần kinh, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên, giảm tiểu cầu, giảm phân suất tống máu, và sự mệt mỏi.

**Bảng 7: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng về đa u tủy được báo cáo (doxorubicin dạng liposome 30 mg/m$^2$ kết hợp với bortezomib mỗi 3 tuần) theo mức độ nghiêm trọng, hệ thống phân loại theo cơ quan MedDRA và giai đoạn liên quan**

Rất phổ biến (≥ 1/10); Phổ biến (≥ 1/100, <1/10); Không phổ biến (≥ 1/1.000, <1/100)

**CIOMS III**

| **Biến cố bất lợi theo hệ cơ quan** | Tất cả các mức độ nghiêm trọng (≥ 5%) | Độ 3/4** (≥ 5%) | Tất cả các mức độ nghiêm trọng (1-5%) |
|---|---|---|---|
| **Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng** | | | |
| Phổ biến | Nhiễm virút herpes simplex, herpes zoster | Nhiễm virút herpes zoster | Viêm phổi, viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm nấm Candida miệng |
| **Rối loạn máu và hệ bạch huyết** | | | |
| Rất phổ biến | Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu | giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu | |
| Phổ biến | giảm bạch cầu | thiếu máu, giảm bạch cầu | Sốt giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lymphô |
| **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng** | | | |
| Rất phổ biến | chán ăn | | |
| Phổ biến | Giảm cảm giác ngon miệng | chán ăn | Mất nước, hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magiê máu, hạ natri máu, hạ canxi máu |
| Không phổ biến | | Giảm cảm giác ngon miệng | |
| **Rối loạn tâm thần** | | | |

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

| | | | |
|---|---|---|---|
| Phổ biến | Chứng mất ngủ | | Lo lắng |
| **Rối loạn hệ thần kinh** | | | |
| Rất phổ biến | Đau thần kinh cảm giác ngoại biên, đau dây thần kinh, nhức đầu | | |
| Phổ biến | Đau thần kinh ngoại biên, đau thần kinh, dị cảm, bệnh đa dây thần kinh, chóng mặt, loạn vị giác | Đau dây thần kinh, đau thần kinh ngoại biên, đau thần kinh | Ngủ lịm, giảm cảm giác, ngất, dị cảm |
| Không phổ biến | | Nhức đầu, đau thần kinh cảm giác ngoại biên, dị cảm, chóng mặt | |
| **Rối loạn mắt** | | | |
| Phổ biến | | | Viêm kết mạc |
| **Rối loạn mạch máu** | | | |
| Phổ biến | | | Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, đỏ bừng, tăng huyết áp, viêm tĩnh mạch |
| **Rối loạn hô hấp, lồng ngực và mô kẽ** | | | |
| Phổ biến | Khó thở | | Ho, chảy máu cam, khó thở khi gắng sức |
| Không phổ biến | | Khó thở | |
| **Rối loạn dạ dày ruột** | | | |
| Rất phổ biến | Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, viêm miệng | | |
| Phổ biến | Đau bụng, khó tiêu | Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, viêm miệng | Đau bụng trên, loét miệng, khô miệng, khó nuốt, loét miệng áp-tơ |
| Không phổ biến | | Táo bón, đau bụng, khó tiêu | |
| **Rối loạn mô dưới da và da** | | | |
| Rất phổ biến | ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân, phát ban | | |
| Phổ biến | Khô da | ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân | Ngứa, phát ban nổi sần, viêm da dị ứng, ban đỏ, tăng sắc tố da, đốm xuất huyết, rụng tóc, phản ứng bất lợi của thuốc trên da |
| Không phổ biến | | Phát ban | |
| **Rối loạn mô liên kết và hệ cơ xương** | | | |
| Phổ biến | Đau các đầu chi | | Đau khớp, đau cơ, co thắt cơ, yếu cơ, đau cơ xương, đau ngực có nguồn gốc cơ xương |
| **Rối loạn ở ngực và cơ quan sinh sản** | | | |
| Phổ biến | | | Nổi ban ở tinh hoàn |
| **Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm** | | | |
| Rất phổ biến | Suy nhược, mệt mỏi, sốt | | |

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

| | | | |
|---|---|---|---|
| Phổ biến | | Suy nhược, mệt mỏi | Phù ngoại vi, ớn lạnh, bệnh giống như cúm, khó chịu, tăng thân nhiệt |
| Không phổ biến | | Sốt | |
| **Các nghiên cứu** | | | |
| Phổ biến | Giảm cân | | Tăng aspartate aminotransferase, giảm phân suất tống máu, tăng creatinin máu, tăng alanine aminotransferase |

* PPE: ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân (Hội chứng Tay-Chân).
** Các biến cố bất lợi độ 3/4 được dựa trên các thuật ngữ biến cố bất lợi của tất cả các mức độ nghiêm trọng với tỷ lệ xuất hiện toàn bộ ≥ 5% (xem các biến cố bất lợi được liệt kê trong cột thứ nhất).

Chương trình ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS

Các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo về bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS được điều trị ở liều 20 mg/m$^2$ với doxorubicin dạng liposome cho thấy suy tủy là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến doxorubicin dạng liposome (xảy ra ở khoảng một nửa số bệnh nhân).

Giảm bạch cầu là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo với doxorubicin dạng liposome trong quần thể dân số đích; giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm tiểu cầu đã được báo cáo. Những tác dụng này có thể xảy ra sớm trong quá trình điều trị. Độc tính huyết học có thể dẫn đến nhu cầu giảm liều hoặc không chỉ định hoặc trì hoãn điều trị. Tạm thời ngưng điều trị bằng doxorubicin dạng liposome trên bệnh nhân có số lượng ANC <1.000/mm$^3$ và/hoặc số lượng tiểu cầu <50.000/mm$^3$. Yếu tố kích thích tạo cụm dòng hạt (G-CSF) (hoặc yếu tố kích thích tạo cụm dòng hạt mono GM-CSF) có thể được sử dụng đồng thời để hỗ trợ số lượng tế bào máu khi số lượng ANC <1.000/mm$^3$ trong các chu kỳ tiếp theo. Độc tính huyết học đối với bệnh nhân ung thư buồng trứng ít nghiêm trọng hơn trong chương trình ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS.

Tác dụng không mong muốn về đường hô hấp thường được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng về doxorubicin dạng liposome và có thể liên quan đến các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội trong nhóm dân số AIDS. Nhiễm khuẩn cơ hội được báo cáo ở bệnh nhân ung thư Kaposi sau khi dùng doxorubicin dạng liposome, và thường được báo cáo ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do HIV. Các nhiễm khuẩn cơ hội được báo cáo nhiều nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là nhiễm nấm candida, cytomegalovirus, herpes simplex, viêm phổi do *Pneumocystis carinii* và mycobacterium avium complex.

**Bảng 8: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS theo phân loại tần suất CIOMS III**

Rất phổ biến (≥ 1/10); Phổ biến (≥ 1/100, <1/10); Không phổ biến (≥ 1/1.000, <1/100)

| | |
|---|---|
| **Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng** | |
| Phổ biến | nhiễm nấm Candida miệng |
| **Rối loạn máu và hệ bạch huyết** | |
| Rất phổ biến | giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm bạch cầu |
| Phổ biến | giảm tiểu cầu |
| **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng** | |
| Phổ biến | chán ăn |
| **Rối loạn tâm thần** | |
| Không phổ biến | lẫn lộn |
| **Rối loạn hệ thần kinh** | |

https://trungtamthuoc.com/

| | |
|---|---|
| Phổ biến | chóng mặt |
| Không phổ biến | dị cảm |
| **Rối loạn mắt** | |
| Phổ biến | viêm võng mạc |
| **Rối loạn mạch máu** | |
| Phổ biến | giãn mạch |
| **Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực, mô kẽ** | |
| Phổ biến | khó thở |
| **Rối loạn dạ dày-ruột** | |
| Rất phổ biến | buồn nôn |
| Phổ biến | tiêu chảy, viêm miệng, loét miệng, đau bụng, viêm lưỡi, táo bón, buồn nôn và nôn |
| **Các rối loạn mô dưới da và da** | |
| Phổ biến | rụng tóc, phát ban |
| Không phổ biến | ban đỏ dị cảm lòng bàn tay - lòng bàn chân |
| **Các rối loạn tổng quát và tại chỗ** | |
| Phổ biến | suy nhược, sốt, phản ứng cấp tính liên quan đến truyền dịch |
| **Các nghiên cứu** | |
| Phổ biến | sụt cân |

Những tác dụng không mong muốn khác ít gặp hơn (<5%) được báo cáo là phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ. Sau khi đưa thuốc ra thị trường, có báo cáo về tình trạng mụn bỏng rộp nhưng hiếm trong quần thể này.

Các giá trị cận lâm sàng bất thường đáng kể về mặt lâm sàng thường gặp (≥5%) bao gồm, tăng alkaline phosphatase; AST và bilirubin được cho là có liên quan đến bệnh nền và không liên quan đến doxorubicin dạng liposome. Giảm hemoglobin và tiểu cầu ít gặp hơn (<5%). Nhiễm khuẩn huyết có liên quan đến giảm bạch cầu hiếm khi xảy ra (<1%). Một số những bất thường này có thể có liên quan đến tình trạng nhiễm HIV nền và không liên quan đến doxorubicin dạng liposome.

Tất cả bệnh nhân

10,8% bệnh nhân có khối u rắn được báo cáo là có phản ứng liên quan đến tiêm truyền trong quá trình điều trị bằng doxorubicin dạng liposome như được xác định bởi các thuật ngữ Costart sau đây: phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ, hen, phù mặt, hạ huyết áp, giãn mạch, nổi mày đay, đau lưng, đau ngực, ớn lạnh, sốt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, khó tiêu, buồn nôn, chóng mặt, khó thở, viêm họng, phát ban, ngứa, đổ mồ hôi, phản ứng tại chỗ tiêm và tương tác thuốc. Việc ngừng điều trị vĩnh viễn được báo cáo không thường xuyên ở tỷ lệ 2%. Một tỷ lệ tương ứng của phản ứng do tiêm truyền (12,4%) và ngưng điều trị (1,5%) được báo cáo trong chương trình chống ung thư vú. Ở những bệnh nhân đa u tủy sử dụng doxorubicin dạng liposome kết hợp với bortezomib, các phản ứng liên quan đến truyền máu đã được báo cáo với tỷ lệ 3%. Ở những bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS, các phản ứng liên quan đến truyền máu được đặc trưng bởi đỏ bừng, khó thở, phù mặt, nhức đầu, ớn lạnh, đau lưng, đau thắt ngực và cổ họng và/hoặc hạ huyết áp xảy ra với tỷ lệ 5 % đến 10%. Rất hiếm khi co giật được báo cáo liên quan đến phản ứng tiêm truyền. Ở tất cả các bệnh nhân, các phản ứng liên quan đến tiêm truyền được báo cáo chủ yếu trong lần tiêm truyền đầu tiên. Tạm thời ngừng tiêm truyền thông thường giải quyết được những triệu chứng này mà không cần điều trị thêm. Ở hầu hết các bệnh nhân, điều trị bằng doxorubicin dạng liposome có thể được

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

tiếp tục sau khi tất cả các triệu chứng đã được giải quyết mà không tái phát. Các phản ứng do tiêm truyền hiếm khi tái phát sau chu kỳ điều trị đầu tiên với doxorubicin dạng liposome.
Tình trạng suy tủy liên quan đến thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và sốt giảm bạch cầu trung tính nhưng hiếm, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.
Tình trạng viêm miệng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được truyền liên tục doxorubicin hydrochlorid thông thường và thường được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng doxorubicin dạng liposome. Nó không can thiệp vào những bệnh nhân đang hoàn thành việc điều trị và không cần phải điều chỉnh liều dùng, trừ khi tình trạng viêm miệng ảnh hưởng đến khả năng ăn của bệnh nhân. Trong trường hợp này, khoảng cách liều có thể kéo dài 1-2 tuần hoặc giảm liều.
Tỷ lệ suy tim sung huyết tăng được báo cáo là có liên quan đến liệu pháp doxorubicin ở liều tích lũy > 450 mg/m$^2$ hoặc ở liều thấp hơn cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim. Sinh thiết cơ tim trên bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS nhận liều tích lũy doxorubicin dạng liposome lớn hơn 460 mg/m$^2$ báo cáo không có bằng chứng về bệnh cơ tim gây ra do anthracyclin. Liều khuyến cáo của doxorubicin dạng liposome cho bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS là 20 mg/m$^2$ mỗi hai đến ba tuần. Liều tích lũy có thể dẫn đến mối lo ngại về độc tính trên tim trên những bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS (> 400 mg/m$^2$) sẽ cần hơn 20 đợt điều trị doxorubicin dạng liposome trong vòng 40 đến 60 tuần.
Ngoài ra, sinh thiết cơ tim được thực hiện ở bệnh nhân có khối u rắn với liều anthracyclin tích lũy 509 mg/m$^2$-1.680 mg/m$^2$. Khoảng độc tính tim Billingham được báo cáo là từ 0 đến 1,5. Các điểm này tương ứng với không có hoặc độc tính tim nhẹ.
Trong nghiên cứu giai đoạn III có kiểm soát so với doxorubicin, 11,4% đối tượng được phân chia ngẫu nhiên (doxorubicin dạng liposome ở liều 50 mg/m$^2$/mỗi 4 tuần so với doxorubicin ở liều 60 mg/m$^2$/mỗi 3 tuần) đáp ứng các tiêu chí xác định trong đề cương cho độc tính tim trong quá trình điều trị và/hoặc theo dõi. Độc tính trên tim đã được định nghĩa là giảm từ 20 điểm trở lên so với giá trị ban đầu nếu giá trị phân suất tống máu thất trái LVEF ở trạng thái nghỉ ngơi vẫn ở mức bình thường hoặc giảm 10 điểm trở lên nếu LVEF trở nên bất thường (thấp hơn giới hạn dưới của bình thường). Không có đối tượng sử dụng doxorubicin dạng liposome nào có độc tính tim theo các tiêu chí LVEF báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng suy tim sung huyết. Ngược lại, các đối tượng sử dụng doxorubicin có độc tính tim theo các tiêu chí LVEF báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng suy tim sung huyết.
Ở những bệnh nhân có khối u rắn, bao gồm một nhóm nhỏ các bệnh nhân ung thư vú và buồng trứng, điều trị với liều 50 mg/m$^2$/chu kỳ với liều anthracyclin tích lũy lên đến 1.532 mg/m$^2$, tỷ lệ xảy ra suy chức năng tim có ý nghĩa lâm sàng thấp. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome ở liều 50 mg/m$^2$/chu kỳ, có một chỉ số phân suất tống máu thất trái ban đầu và ít nhất một phép đo theo dõi được đánh giá bởi MUGA scan, 21% bệnh nhân báo cáo một liều anthracyclin tích lũy> 400 mg/m$^2$, là mức độ phơi nhiễm liên quan đến tăng nguy cơ độc tính tim mạch với doxorubicin thông thường. Chỉ có 15% trong số họ có ít nhất một sự thay đổi có ý nghĩa âm sàng trong phân suất tống máu thất trái, được định nghĩa là giá trị phân suất tống máu thất trái nhỏ hơn 45% hoặc giảm ít nhất 20 điểm so với giá trị ban đầu.
Cũng như các tác nhân chống ung thư làm tổn thương DNA khác, bệnh bạch cầu tủy cấp tính thứ cấp và hội chứng loạn sản tủy đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp với doxorubicin. Vì vậy, bất kỳ bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin cần được giám sát về mặt huyết học.
Mặc dù tình trạng hoại tử cục bộ sau thoát mạch hiếm gặp, doxorubicin dạng liposome được coi là chất gây kích ứng. Các nghiên cứu trên động vật báo cáo rằng việc sử dụng doxorubicin hydrochlorid như là công thức dạng liposome làm giảm khả năng tổn thương thoát mạch. Nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng thoát mạch xuất hiện (ví dụ như nhức nhối, ban đỏ), ngừng ngay việc truyền dịch và bắt đầu truyền ở một tĩnh mạch khác. Việc băng nước đá ở nơi thoát mạch khoảng 30 phút có thể hữu ích trong việc giảm bớt phản ứng cục bộ. Doxorubicin dạng liposome không được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

Phản ứng da do xạ trị trước đây được báo cáo xảy ra khi dùng doxorubicin dạng liposome nhưng hiếm.

Kinh nghiệm sau tiếp thị

Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trong quá trình tiếp thị sau khi đưa thuốc ra thị trường trong phác đồ điều trị với doxorubicin dạng liposome đã được mô tả trong **Bảng 9**. Các tần số được cung cấp theo quy ước sau:

| | |
|---|---|
| Rất phổ biến | ≥ 1/10 |
| Phổ biến | ≥ 1/100 và < 1/10 |
| Không phổ biến | ≥ 1/1.000 và < 1/100 |
| Hiếm | ≥ 1/10.000, < 1/1.000 |
| Rất hiếm | < 1/10.000 bao gồm các báo cáo riêng lẻ |

**Bảng 9: Các phản ứng bất lợi của thuốc đã báo cáo trong quá trình tiếp thị sau khi đưa thuốc doxorubicin dạng liposome ra thị trường**

| | |
|---|---|
| **Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polýp)** | |
| Rất hiếm | Khối u miệng thứ phát[1] |
| **Rối loạn mạch máu** | |
| Không phổ biến | tắc nghẽn huyết khối tĩnh mạch, bao gồm viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc động mạch phổi |
| **Rối loạn mô dưới da và da** | |
| Rất hiếm | hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens Johnson và hoại tử bì nhiễm độc |

[1] Các trường hợp ung thư miệng thứ phát đã được báo cáo trên những bệnh nhân có sử dụng lâu dài (trên một năm) doxorubicin dạng liposome hoặc những người có liều dùng doxorubicin dạng liposome tích lũy lớn hơn 720 mg/m$^2$.

## 11. Quá liều và Cách xử trí

Tình trạng quá liều cấp tính với doxorubicin hydrochlorid làm trầm trọng thêm các tác dụng độc hại của viêm niêm mạc, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Điều trị tình trạng quá liều cấp tính trên bệnh nhân bị suy tủy nặng bao gồm nhập viện, kháng sinh, truyền tiểu cầu và bạch cầu hạt và điều trị triệu chứng viêm niêm mạc.

## 12. Đặc tính dược lực học

Mã ATC: L01DB01.

Nhóm dược lý: Thuốc kháng ung thư và điều hòa miễn dịch, gây độc tế bào.

Cơ chế tác động

Thành phần hoạt chất của **CHEMODOX** là doxorubicin hydrochlorid dạng liposome, một kháng sinh nhóm anthracyclin gây độc tế bào thu được từ *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Hiện nay vẫn không biết cơ chế chính xác của hoạt tính chống khối u của doxorubicin. Một cách tổng quát, sự ức chế DNA, RNA và quá trình tổng hợp protein chịu trách nhiệm cho phần lớn các tác động gây độc tế bào. Điều này có lẽ là kết quả của việc gắn nhóm anthracyclin giữa các cặp base liền kề của chuỗi xoắn kép DNA và như vậy, ngăn việc tháo xoắn cần thiết cho quá trình sao chép.

## 13. Đặc tính dược động học

Các liposome được pegylate hóa có chứa các phân đoạn ghép bề mặt của polyme methoxypolyethylene glycol thân nước (MPEG). Các nhóm MPEG tuyến tính mở rộng từ bề mặt liposome tạo ra lớp phủ bảo vệ làm giảm tương tác giữa màng đôi lipid và các thành phần huyết tương. Điều này cho phép các liposome doxorubicin lưu hành trong khoảng thời gian kéo

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

dài trong máu. Các liposome pegylate hóa đủ nhỏ (đường kính trung bình xấp xỉ 100 nm) để đi qua nguyên vẹn (thoát mạch) thông qua các mạch máu khiếm khuyết cung cấp máu nuôi khối u. Bằng chứng của sự thâm nhập của liposome pegylate hóa từ các mạch máu và sự xâm nhập cũng như tích tụ của chúng trong các khối u đã được thấy ở những con chuột có khối u ung thư biểu mô đại tràng C-26 và ở những con chuột chuyển gien với tổn thương giống sarcoma của Kaposi. Các liposome pegylate hóa cũng có tính thấm lipid thấp và hệ thống đệm nước nội bộ kết hợp để giữ doxorubicin hydrochlorid trong liposome trong thời gian vận chuyển.
Dược động học của doxorubicin dạng liposome trong huyết tương ở người khác với các báo cáo trong y văn cho các chế phẩm doxorubicin hydrochlorid chuẩn. Ở liều thấp (10 mg/m$^2$-20 mg/m$^2$) doxorubicin dạng liposome cho thấy tính chất dược động học tuyến tính. Trong phạm vi liều 10 mg/m$^2$-60 mg/m$^2$ doxorubicin dạng liposome cho thấy tính chất dược động học không tuyến tính. Doxorubicin hydrochlorid tiêu chuẩn thể hiện sự phân bố mô rộng (thể tích phân bố: 700 đến 1.100 l/m$^2$) và độ thanh thải nhanh chóng (24 đến 73 l/giờ/m$^2$). Ngược lại, tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome cho thấy doxorubicin dạng liposome bị giới hạn chủ yếu vào thể tích dịch trong mạch máu và sự giải phóng doxorubicin từ máu phụ thuộc vào chất vận chuyển liposome. Doxorubicin sẽ có hoạt tính sau khi các liposome được thoát mạch và xâm nhập vào khoang mô.
Ở liều tương đương, nồng độ trong huyết tương và giá trị diện tích dưới đường cong AUC của doxorubicin dạng liposome đại diện cho doxorubicin hydrochlorid dạng liposome được pegylate hóa (có chứa 90-95% doxorubicin) cao hơn đáng kể so với các chế phẩm doxorubicin hydrochlorid chuẩn.
Doxorubicin dạng liposome không nên được sử dụng hoán đổi với các công thức khác của doxorubicin hydrochlorid.

Tính chất dược động học trên dân số đích
Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome trong khoảng liều 10 mg/m$^2$ đến 60 mg/m$^2$ được mô tả tốt nhất bằng mô hình phi tuyến tính hai ngăn với đầu vào phản ứng bậc không và thải trừ Michaelis-Menten. Độ thanh thải nội tại trung bình của doxorubicin là 0,030 l/giờ/m$^2$ (khoảng 0,008 đến 0,152 l/giờ/m$^2$) và thể tích phân bố giả thiết trung bình là 1,93 l/m$^2$ (khoảng 0,96-3,85 l/m$^2$) xấp xỉ thể tích huyết tương. Thời gian bán thải biểu kiến dao động từ 24-231 giờ, với trung bình là 73,9 giờ.

Bệnh nhân ung thư vú
Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome trên bệnh nhân bị ung thư biểu mô vú tương tự như tính chất dược động học được xác định ở nhóm dân số lớn hơn các bệnh nhân ung thư các loại khác nhau. Độ thanh thải nội tại trung bình được báo cáo là 0,016 l/giờ/m$^2$ (0,008 - 0,027 l/giờ/m$^2$), thể tích phân bố giả thiết trung bình là 1,46 l/m$^2$ (khoảng 1,10 - 1,64 l/m$^2$). Thời gian bán thải biểu kiến trung bình là 71,5 giờ (khoảng 45,2 - 98,5 giờ).

Bệnh nhân ung thư buồng trứng
Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome trên bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng tương tự như tính chất dược động học được xác định ở nhóm dân số lớn hơn các bệnh nhân ung thư các loại khác nhau. Độ thanh thải nội tại trung bình là 0,021 l/giờ/m$^2$ (khoảng 0,009-0,041 l/giờ/m$^2$), thể tích phân bố giả thiết trung bình là 1,95 l/m$^2$ (khoảng 1,67-2,40 l/m$^2$). Thời gian bán thải biểu kiến trung bình là 75,0 giờ (khoảng 36,1-125 giờ).

Bệnh nhân bị ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS
Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome được đánh giá trên bệnh nhân bị ung thư Kaposi sử dụng liều duy nhất 20 mg/m$^2$ tiêm truyền tĩnh mạch 30 phút. Các thông số dược động học của doxorubicin dạng liposome (chủ yếu là doxorubicin hydrochlorid dạng liposome

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

được pegylate hóa và nồng độ doxorubicin hydrochlorid thấp chưa được nang hóa) được báo cáo sau liều 20 mg/m$^2$ được trình bày trong **Bảng 10**.

**Bảng 10: Các thông số dược động học được báo cáo trên những bệnh nhân bị ung thư Kaposi có liên quan đến AIDS được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome**

| | Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn |
|---|---|
| Thông số | 20 mg/m$^2$ (n=23) |
| Nồng độ tối đa trong huyết tương* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Độ thanh thải qua huyết tương (l/giờ/m$^2$) | 0,041 ± 0,004 |
| Thể tích phân bố (l/m$^2$) | 2,72 ± 0,120 |
| Diện tích dưới đường cong AUC (µg/ml•giờ) | 590,00 ± 58,7 |
| Chu kỳ bán thải $\lambda_1$ (giờ) | 5,2 ± 1,4 |
| Chu kỳ bán thải $\lambda_2$ (giờ) | 55,0 ± 4,8 |

* được đo sau 30 phút tiêm truyền

14. **Quy cách đóng gói:**
Hộp 1 lọ 10 ml.

15. **Điều kiện bảo quản**
Các lọ thuốc chưa mở cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C. Tránh nhiệt độ đông lạnh. Sau khi pha loãng với dextrose 5% trong Nước truyền tĩnh mạch, dung dịch doxorubicin dạng liposome pha loãng cần được sử dụng ngay lập tức. Sản phẩm pha loãng không sử dụng ngay được bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C trong thời gian không quá 24 giờ. Các lọ thuốc đã được sử dụng một phần nên được bỏ đi.

16. **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Sau khi pha loãng:
- Sự ổn định về sử dụng hoá học và vật lý đã được chứng minh trong 24 giờ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C
- Từ quan điểm vi sinh học, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay thì thời gian bảo quản và điều kiện sử dụng trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và không được quá 24 giờ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C.
- Lọ thuốc sử dụng một phần phải được bỏ đi.

**Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên nhãn.**

17. **Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS**

18. **Sản xuất tại Ấn Độ** bởi:
**Sun Pharmaceutical Industries Ltd.**
Halol-Baroda Highway, Halol-389350, Dist:Panchmahal, Gujarat State.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

https://trungtamthuoc.com/