

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



CYTOBICIL

Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền Doxorubicin hydrochloride 2 mg/ml

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi ml dung dịch có chứa:

Hoạt chất

Doxorubicin hydrochloride 2 mg.

Tá dược: Sodium chloride, hydrochloric acid, nước cất pha tiêm vừa đủ.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền trong suốt, màu đỏ.

CHỈ ĐỊNH

Doxorubicin là thuốc gây độc tế bào được chỉ định trong các tình trạng ung thư sau:

- Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC).
- Ung thư vú.
- Ung thư buồng trứng tái phát.
- Điều trị toàn thân ung thư bàng quang tiến triển tại chỗ hoặc di căn.
- Dự phòng tái phát ung thư bàng quang bề mặt nông sau cắt bỏ qua niệu đạo.
- Liệu pháp tân bổ trợ và bổ trợ cho bệnh sarcoma xương.
- Sarcoma mô mềm tiến triển ở người lớn.
- Sarcoma Ewing.
- Bệnh Hodgkin.
- U lympho không Hodgkin.
- Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.
- Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.
- Đa u tủy tiến triển.
- Ung thư nội mạc tử cung tiến triển hoặc tái phát.
- U Wilms.
- Ung thư tuyến giáp dạng nhú/dạng nang tiến triển.
- Ung thư tuyến giáp không biệt hóa.
- U nguyên bào thần kinh tiến triển.

Doxorubicin thường được sử dụng trong các phác đồ hóa trị kết hợp với các thuốc kim tế bào khác.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Nên bắt đầu điều trị bằng doxorubicin bởi hoặc sau khi tham khảo ý kiến bác sĩ có nhiều kinh nghiệm về điều trị ức chế tế bào.

Do nguy cơ gây bệnh cơ tim gây tử vong, nên cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích đối với từng bệnh nhân trước mỗi lần sử dụng.

Không được sử dụng doxorubicin theo đường uống, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tủy sống.

Lưu ý: Liều dùng của doxorubicin S-liposomal và doxorubicin (thông thường) khác nhau. Hai công thức này không thể thay thế cho nhau.

Liều dùng

Đường tĩnh mạch

Liều dùng doxorubicin phụ thuộc vào phác đồ dùng thuốc, tình trạng tổng quát và điều trị trước đó của bệnh nhân.

Để tránh bệnh cơ tim, khuyến cáo tổng liều tích lũy trong suốt cuộc đời của doxorubicin (bao gồm các thuốc liên quan như daunorubicin) không được vượt quá 450 – 550 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể. Nếu bệnh nhân mắc bệnh tim đi kèm được xạ trị trung thất và/hoặc tim, điều trị trước đó bằng thuốc alkyl hóa hoặc điều trị đồng thời bằng thuốc có khả năng gây độc cho tim và bệnh nhân có nguy cơ cao (bị tăng huyết áp động mạch từ > 5 năm, có tiền sử tổn thương tim mạch vành, van tim hoặc cơ tim, tuổi trên 70) thì tổng liều tối đa không được vượt quá 400 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể và cần theo dõi chức năng tim của những bệnh nhân này.

Liều dùng thường được tính toán dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. Trên cơ sở này, liều dùng 60 – 75 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể được khuyến cáo sau mỗi ba tuần khi chỉ dùng doxorubicin. Nếu dùng kết hợp với các thuốc chống khối u khác, liều dùng doxorubicin nên giảm xuống còn 30 – 40 mg/m² sau mỗi ba tuần.

Ở những bệnh nhân không thể dùng đủ liều (như trong trường hợp suy giảm miễn dịch, tuổi cao), liều dùng thay thế là 15 – 20 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi tuần.

Đường bàng quang

Doxorubicin có thể được dùng bằng cách truyền nhỏ giọt vào bàng quang để điều trị ung thư bề mặt bàng quang và ngăn ngừa tái phát sau cắt bỏ qua niệu đạo (T.U.R). Liều khuyến cáo để điều trị ung thư bề mặt bàng quang theo đường bàng quang là 30 – 50 mg trong 25 – 50 ml dung dịch nước muối sinh lý cho mỗi lần truyền nhỏ giọt. Nồng độ tối ưu là khoảng 1 mg/ml.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân đã xạ trị trước đó

Bệnh nhân đã xạ trị trước đó vào vùng trung thất/màng ngoài tim không nên dùng doxorubicin với tổng liều tích lũy vượt quá 400 mg/m².

Người cao tuổi

Có thể cần giảm liều ở người cao tuổi.

Trẻ em

Xét đến nguy cơ đáng kể về độc tính tim do doxorubicin gây ra đối với trẻ em, nên áp dụng một số liều tích lũy tối đa tùy thuộc vào độ tuổi của bệnh nhân. Ở trẻ em (dưới 12 tuổi), liều tích lũy tối đa thường xem xét là 300 mg/m², trong khi ở thanh thiếu niên (trên 12 tuổi), liều tích lũy tối đa là 450 mg/m². Đối với trẻ sơ sinh, liều tích lũy tối đa vẫn chưa xác định được, nhưng khả năng dung nạp thậm chí còn thấp hơn. Liều dùng cho trẻ em nên giảm xuống vì có nguy cơ cao bị độc tính tim, đặc biệt là độc tính muộn. Nên dự đoán độc tính tùy xương, với mức thấp nhất vào khoảng từ 10 đến 14 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Suy gan

Nếu chức năng gan bị suy giảm, nên giảm liều theo bảng sau:

Nồng độ bilirubin huyết thanh	BSP giữ lại	Liều khuyến cáo
20 – 50 $\mu\text{mol/l}$	9 – 15%	50% liều bình thường
50 – 85 $\mu\text{mol/l}$	Trên 15%	25% liều bình thường

Doxorubicin chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nặng ($> 85 \mu\text{mol/l}$).

Suy thận

Trong trường hợp suy thận có GFR dưới 10 ml/phút, nên dùng 75% liều đã tính toán.

Bệnh nhân béo phì

Có thể cần cân nhắc giảm liều khởi đầu hoặc kéo dài khoảng cách dùng thuốc ở những bệnh nhân béo phì.

Cách dùng

Đường tĩnh mạch

Dung dịch được đưa vào đường truyền tĩnh mạch đang chảy của dung dịch natri chlorid 0,9% hoặc glucose 5% vào tĩnh mạch lớn bằng kim cánh bướm, truyền trong 2 đến 3 phút. Kỹ thuật này giúp giảm thiểu nguy cơ huyết khối hoặc thoát mạch quanh tĩnh mạch, có thể dẫn đến viêm tế bào và hoại tử tại chỗ nghiêm trọng.

Đường bàng quang

Dung dịch nên được lưu giữ trong bàng quang từ 1 – 2 giờ. Trong thời gian này, bệnh nhân nên được xoay 90° sau mỗi 15 phút. Để tránh pha loãng không mong muốn với nước tiểu, phải thông báo bệnh nhân không được uống bất cứ thứ gì trong vòng 12 giờ trước khi truyền nhỏ giọt (điều này sẽ làm giảm lượng nước tiểu xuống còn khoảng 50 ml/giờ). Có thể truyền nhỏ giọt thuốc lặp lại sau khoảng thời gian từ 1 tuần đến 1 tháng, tùy thuộc vào mục đích điều trị là phòng bệnh hay trị bệnh.

Hướng dẫn xử lý và thải bỏ

Chỉ sử dụng một lần.

Bất kỳ sản phẩm chưa sử dụng hoặc vật liệu thải bỏ nào cũng phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

Tuân thủ các hướng dẫn xử lý các thuốc gây độc tế bào.

Các khuyến nghị bảo vệ sau đây được đưa ra do bản chất độc hại của chất này:

- Nhân viên phải được đào tạo về kỹ thuật xử lý tốt.
- Nhân viên đang mang thai không được làm việc với thuốc này.
- Nhân viên xử lý doxorubicin phải mặc quần áo bảo hộ: kính bảo hộ, áo choàng, găng tay dùng một lần và khẩu trang.
- Cần xác định khu vực được chỉ định để pha chế (tốt nhất là theo hệ thống dòng chảy tầng). Bề mặt làm việc phải được bảo vệ bằng giấy thấm dùng một lần, có mặt sau bằng nhựa.
- Tất cả các vật dụng được sử dụng để tiêm truyền hoặc vệ sinh, bao gồm cả găng tay, phải được cho vào túi xử lý chất thải có nguy cơ cao để đốt ở nhiệt độ cao (700°C).
- Trong trường hợp tiếp xúc với da, hãy rửa kỹ vùng bị ảnh hưởng bằng xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tuy nhiên, không được cạo xát da bằng bàn chải chà.
- Trong trường hợp tiếp xúc với mắt, hãy giữ mí mắt lại và rửa mắt bị ảnh hưởng bằng nhiều nước trong ít nhất 15 phút. Sau đó, hãy đến gặp bác sĩ để được đánh giá y tế.
- Cần xử lý tình trạng tràn hoặc rò rỉ bằng dung dịch natri hypochlorit loãng (có sẵn 1% chlor), tốt nhất là ngâm qua đêm rồi rửa sạch bằng nước.

- Phải xử lý tất cả các vật liệu làm sạch theo chỉ dẫn trước đó.
- Luôn rửa tay sau khi tháo găng tay.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào có trong thành phần của thuốc, hoặc với các anthracycline hoặc anthracenedione khác.

Chống chỉ định dùng đường tĩnh mạch:

- Suy tủy dai dẳng hoặc viêm miệng nghiêm trọng xuất hiện trong quá trình điều trị bằng thuốc gây độc tế bào và/hoặc xạ trị trước đó.
- Nhiễm trùng toàn thân.
- Suy gan nặng.
- Rối loạn tim đã biết (đau thắt ngực không ổn định, suy tim tiến triển, loạn nhịp tim nghiêm trọng và bất thường dẫn truyền, bệnh viêm tim cấp tính, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng qua, bệnh cơ tim).
- Điều trị trước đó bằng anthracycline với liều tích lũy tối đa.
- Tăng xu hướng xuất huyết.
- Cho con bú.

Chống chỉ định dùng đường bàng quang:

- Khối u xâm lấn đã xâm nhập vào bàng quang (vượt quá T1).
- Nhiễm trùng đường tiết niệu.
- Viêm bàng quang.
- Các vấn đề về thông tiểu như hẹp niệu đạo.
- Tiểu máu.
- Cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Giống như tất cả các loại hóa trị, liệu pháp doxorubicin hydrochloride chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ chuyên môn, có kinh nghiệm trong sử dụng các tác nhân hóa trị ung thư. Việc quản lý liệu pháp và biến chứng phù hợp chỉ có thể thực hiện khi có sẵn các cơ sở chẩn đoán và điều trị đầy đủ.

Bệnh nhân nên hồi phục các độc tính cấp tính của phương pháp điều trị gây độc tế bào trước đó (như viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và nhiễm trùng toàn thân) trước khi bắt đầu điều trị bằng doxorubicin.

Trước hoặc trong quá trình điều trị bằng doxorubicin, khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm theo dõi sau (tần suất thực hiện các xét nghiệm này sẽ phụ thuộc vào tình trạng toàn thân, liều lượng và thuốc dùng kèm):

- Chụp X-quang phổi, ngực và ECG.
- Theo dõi thường xuyên chức năng tim (LVEF bằng cách quét ECG, UCG và MUGA).
- Kiểm tra khoang miệng và hầu họng hàng ngày để phát hiện những thay đổi ở niêm mạc.
- Xét nghiệm máu: hematocrit, tiểu cầu, công thức bạch cầu, AST, ALT, LDH, bilirubin, acid uric.
- Chức năng thận cũng nên được kiểm tra trước và trong quá trình điều trị.

Độc tính tim

Độc tính tim là nguy cơ của điều trị bằng anthracycline có thể biểu hiện bằng các biến cố sớm (cấp tính) hoặc muộn (chậm xuất hiện).

Các biến cố sớm (cấp tính), không phụ thuộc vào liều dùng:

Độc tính tim sớm của doxorubicin chủ yếu bao gồm nhịp xoang nhanh và/hoặc các bất thường về điện tâm đồ như thay đổi sóng ST-T không đặc hiệu. Nhịp tim nhanh, bao gồm co bóp thất sớm và nhịp nhanh thất, nhịp chậm, cũng như block nhĩ thất và nhánh bó cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng này thường chỉ ra tình trạng độc tính thoáng qua cấp tính. Phức hợp QRS dẹt và mở rộng vượt quá giới hạn bình thường có thể chỉ ra bệnh cơ tim do doxorubicin hydrochloride gây ra. Theo nguyên tắc, ở những bệnh nhân có giá trị LVEF ban đầu bình thường (= 50%), việc giảm 10% giá trị tuyệt đối hoặc giảm xuống dưới ngưỡng 50% cho thấy rối loạn chức năng tim và trong tình huống như vậy, cần cân nhắc cẩn thận khi điều trị bằng doxorubicin hydrochloride.

Các biến cố muộn (chậm xuất hiện), phụ thuộc vào liều lượng:

Độc tính tim chậm thường xuất hiện muộn trong quá trình điều trị bằng doxorubicin hoặc trong vòng 2 đến 3 tháng sau khi kết thúc điều trị, nhưng các biến cố muộn hơn, vài tháng đến nhiều năm sau khi hoàn thành điều trị, cũng đã được báo cáo. Bệnh cơ tim chậm biểu hiện bằng giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF) và/hoặc các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết (CHF) như khó thở, phù phổi, phù do tư thế, tím to và gan to, thiếu niệu, cổ trướng, tràn dịch màng phổi và nhịp gallop. Các biểu hiện bán cấp như viêm màng ngoài tim/viêm cơ tim cũng đã được báo cáo. CHF đe dọa tính mạng là dạng bệnh cơ tim do anthracycline gây ra nghiêm trọng nhất và là độc tính giới hạn liều tích lũy của thuốc.

Cần đánh giá chức năng tim trước khi bệnh nhân điều trị bằng doxorubicin và phải theo dõi trong suốt quá trình điều trị để giảm thiểu nguy cơ suy tim nghiêm trọng. Nguy cơ có thể giảm thông qua việc theo dõi thường xuyên LVEF trong quá trình điều trị bằng cách ngừng ngay doxorubicin khi có dấu hiệu đầu tiên của suy giảm chức năng. Phương pháp định lượng thích hợp để đánh giá lại chức năng tim (đánh giá LVEF) bao gồm chụp xạ hình đa cổng (MUGA) hoặc siêu âm tim (ECHO). Đánh giá tim ban đầu bằng ECG và quét MUGA hoặc ECHO được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây tăng độc tính tim. Cần thực hiện xác định lại LVEF bằng MUGA hoặc ECHO, đặc biệt là với liều anthracycline tích lũy cao hơn. Kỹ thuật được sử dụng để đánh giá phải nhất quán trong suốt quá trình theo dõi.

Xác suất phát triển CHF, ước tính khoảng 1% đến 2% ở liều tích lũy 300 mg/m² tăng chậm lên đến tổng liều tích lũy là 450 – 550 mg/m². Sau đó, nguy cơ phát triển CHF tăng mạnh và khuyến cáo không nên vượt quá liều tích lũy tối đa là 550 mg/m². Nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn khác về độc tính tim (tiền sử bệnh tim mạch, bệnh nhân có tình trạng lâm sàng liên quan đến bệnh cụ thể như thiếu máu, viêm màng ngoài tim do bệnh bạch cầu và/hoặc viêm cơ tim đã điều trị trước đó bằng các anthracycline hoặc anthracenedione khác, xạ trị trước đó hoặc xạ trị đồng thời vào vùng trung thất/màng ngoài tim và sử dụng đồng thời các thuốc có khả năng ức chế co bóp tim, bao gồm cyclophosphamide và 5-fluoruracil), độc tính tim với doxorubicin có thể xảy ra ở liều tích lũy thấp hơn và cần theo dõi cẩn thận chức năng tim.

Trẻ em và thanh thiếu niên có nguy cơ cao hơn về phát triển độc tính tim chậm sau khi dùng doxorubicin. Có thể có nguy cơ cao hơn ở phụ nữ so với nam giới về độc tính tim. Đánh giá tim tiếp tục được khuyến cáo định kỳ để theo dõi tác dụng.

Có khả năng độc tính của doxorubicin và các anthracycline hoặc anthracenedione khác là cộng hợp.

Điều trị trước bằng digoxin (250 µg mỗi ngày bắt đầu 7 ngày trước khi dùng doxorubicin) cho thấy tác dụng bảo vệ chống lại độc tính tim.

Chẩn đoán lâm sàng sớm tổn thương cơ tim do doxorubicin có vẻ quan trọng đối với lợi ích của điều trị được lý. Chỉ định điều trị bằng digitalis, thuốc lợi tiểu, hạn chế natri và nghỉ ngơi tại giường.

Bệnh nhân dùng anthracycline sau khi ngừng điều trị bằng các thuốc gây độc tim khác, đặc biệt là những thuốc có thời gian bán thải dài như trastuzumab, cũng có thể có nguy cơ mắc độc tính tim cao hơn. Thời gian bán thải được báo cáo của trastuzumab là khác nhau. Trastuzumab có thể lưu lại trong tuần hoàn tới 7 tháng. Do đó, bác sĩ nên tránh liệu pháp dựa trên anthracycline trong tối đa 7 tháng sau khi ngừng trastuzumab khi có thể. Nếu không thể thực hiện được điều này, cần theo dõi cẩn thận chức năng tim của bệnh nhân.

Suy tủy

Tỷ lệ suy tủy xương cao, chủ yếu là bạch cầu, yêu cầu phải theo dõi huyết học cẩn thận. Với phác đồ liều dùng khuyến cáo, tình trạng giảm bạch cầu thường thoáng qua, đạt mức thấp nhất sau 10 – 14 ngày điều trị, thường phục hồi vào ngày thứ 21. Số lượng bạch cầu thấp tới $1000/\text{mm}^3$ có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng liều doxorubicin thích hợp. Cũng nên theo dõi nồng độ hồng cầu và tiểu cầu vì chúng cũng có thể bị suy giảm. Hậu quả lâm sàng của tình trạng suy tủy nghiêm trọng bao gồm sốt, nhiễm trùng, nhiễm khuẩn máu/nhiễm trùng máu, sốc nhiễm trùng, xuất huyết, thiếu oxy mô hoặc tử vong.

Suy tủy thường gặp hơn ở những bệnh nhân đã xạ trị nhiều, khối u xâm nhập xương, suy giảm chức năng gan (khi chưa áp dụng biện pháp giảm liều thích hợp) và điều trị đồng thời với các thuốc ức chế tủy khác. Độc tính về huyết học có thể yêu cầu phải giảm liều hoặc tạm ngừng hoặc trì hoãn liệu pháp doxorubicin. Tình trạng suy tủy nghiêm trọng dai dẳng có thể dẫn đến bội nhiễm hoặc xuất huyết. Cần theo dõi huyết học cẩn thận do tác dụng ức chế tủy.

Đã có báo cáo hiếm khi xảy ra tình trạng bệnh bạch cầu tủy cấp tính thứ phát có hoặc không có giai đoạn tiền bệnh bạch cầu ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng doxorubicin kết hợp với các thuốc chống ung thư gây tổn thương DNA. Những trường hợp như vậy có thể có thời gian tiềm ẩn ngắn (1 – 3 năm).

Xạ trị

Cần đặc biệt thận trọng đối với những bệnh nhân đã xạ trị trước đó, đang xạ trị đồng thời hoặc đang có kế hoạch xạ trị. Những bệnh nhân này có nguy cơ đặc biệt gặp phải phản ứng tại chỗ trong trường xạ trị (phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị - hiện tượng recall) nếu sử dụng doxorubicin. Đã có báo cáo về tình trạng độc tính gan nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong (tổn thương gan) liên quan đến tình trạng này. Xạ trị trước đó vào trung thất làm tăng độc tính tim của doxorubicin. Không được vượt quá liều tích lũy là 400 mg/m^2 , đặc biệt là trong trường hợp này.

Ức chế miễn dịch

Doxorubicin là một tác nhân ức chế miễn dịch mạnh nhưng tạm thời. Cần thực hiện các biện pháp thích hợp để ngăn ngừa nhiễm trùng thứ phát.

Vắc-xin

Tiêm vắc-xin sống hoặc vắc-xin sống giảm độc lực cho những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do các tác nhân hóa trị liệu bao gồm doxorubicin có thể dẫn đến nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc tử vong. Nên tránh tiêm vắc-xin sống cho những bệnh nhân đang dùng doxorubicin. Có thể tiêm vắc-xin đã chết hoặc bất hoạt; tuy nhiên, phản ứng với các loại vắc-xin như vậy có thể giảm. Nên tránh tiếp xúc với những người mới được tiêm vắc-xin bại liệt.

Tăng độc tính

Có báo cáo cho rằng doxorubicin có thể làm tăng mức độ nghiêm trọng của độc tính của các liệu pháp chống ung thư khác, như viêm bàng quang xuất huyết do cyclophosphamide, viêm niêm mạc do xạ trị, độc tính gan của 6-mercaptopurine và độc tính của streptozocin hoặc methotrexate.

Suy gan

Độc tính đối với liều khuyến cáo của doxorubicin tăng lên do suy gan. Khuyến cáo nên đánh giá chức năng gan trước khi dùng liều riêng lẻ, sử dụng các xét nghiệm lâm sàng thông thường như AST, ALT, phosphatase kiềm, bilirubin và BSP. Nếu cần, nên giảm liều dùng cho phù hợp.

Gây ung thư, đột biến và suy giảm khả năng sinh sản

Doxorubicin có độc tính di truyền và gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*. Ở phụ nữ, doxorubicin có thể gây mất kinh. Rụng trứng và kinh nguyệt dường như trở lại sau khi kết thúc liệu pháp, mặc dù mãn kinh sớm có thể xảy ra.

Doxorubicin có tính gây đột biến và có thể gây tổn thương nhiễm sắc thể ở tinh trùng người. Giảm tinh trùng hoặc không có tinh trùng có thể là vĩnh viễn; tuy nhiên, đã có báo cáo số lượng tinh trùng trở lại mức bình thường trong một số trường hợp. Điều này có thể xảy ra vài năm sau khi kết thúc liệu pháp.

Tình trạng tại vị trí tiêm

Vết ban đỏ tại chỗ dọc theo tĩnh mạch cũng như đỏ bừng mặt có thể là dấu hiệu của việc tiêm quá nhanh.

Khi tiêm tĩnh mạch doxorubicin, cảm giác kim châm hoặc bỏng rát báo hiệu tình trạng thoát mạch. Ngay cả khi máu thu hồi từ ống hút kim truyền tốt thì vẫn phải dừng tiêm hoặc truyền ngay lập tức và bắt đầu lại ở tĩnh mạch khác. Tiêm nhầm thuốc quanh tĩnh mạch sẽ dẫn đến hoại tử tại chỗ và viêm tắc tĩnh mạch. Cảm giác bỏng rát ở vùng kim truyền là dấu hiệu của tiêm thuốc quanh tĩnh mạch. Nếu xảy ra hiện tượng thoát mạch, phải dừng truyền hoặc tiêm ngay lập tức; nên giữ kim tại chỗ trong một thời gian ngắn rồi rút ra sau thời gian ngắn rút nòng. Trong trường hợp thoát mạch, bắt đầu truyền tĩnh mạch dexrazoxane, chậm nhất là 6 giờ sau khi thoát mạch (xem hướng dẫn sử dụng của dexrazoxane để biết liều dùng và các thông tin khác). Trong trường hợp chống chỉ định dùng dexrazoxane, nên bôi dimethylsulfoxide (DMSO) 99% tại chỗ vào vùng da có diện tích gấp đôi diện tích vùng da bị ảnh hưởng (4 giọt cho 10 cm² diện tích bề mặt da) và lặp lại ba lần một ngày trong thời

gian không dưới 14 ngày. Nếu cần, nên cân nhắc cắt lọc. Do cơ chế đối kháng, nên làm mát vùng đó sau khi bôi DMSO (có mạch so với giãn mạch), như để giảm đau. Không sử dụng DMSO ở những bệnh nhân đang dùng dexrazoxane để điều trị thoát mạch do anthracycline gây ra. Các biện pháp khác đã được xử lý gây tranh cãi trong tài liệu và không có giá trị xác định.

Không được tiêm doxorubicin vào khoang dưới nhện hoặc tiêm bắp hoặc truyền trong thời gian dài. Không nên truyền tĩnh mạch trực tiếp do có thể gây tổn thương mô nếu dịch truyền thấm vào mô. Nếu sử dụng ống thông tĩnh mạch trung tâm thì nên truyền doxorubicin trong dung dịch tiêm natri chlorid 0,9%.

Những trường hợp khác

Cần thận trọng trong quá trình xạ trị đồng thời hoặc trước đó ở vùng trung thất/màng ngoài tim hoặc sau khi điều trị bằng các chất gây độc tim khác.

Doxorubicin có thể gây tăng acid uric máu do dị hóa purin kéo dài đi kèm với sự phân hủy nhanh các tế bào ung thư do thuốc gây ra (hội chứng ly giải khối u). Nên đánh giá nồng độ acid uric, kali, calci phosphat và creatinin trong máu sau khi điều trị ban đầu. Bù nước, kiểm tra hóa nước tiểu và dự phòng bằng allopurinol để ngăn ngừa tăng acid uric máu có thể giảm thiểu các biến chứng tiềm ẩn của hội chứng ly giải khối u.

Không nên lặp lại liệu dùng khi có hoặc phát triển tình trạng ức chế tủy xương hoặc loét miệng. Tình trạng sau có thể xảy ra trước cảm giác nóng rát miệng báo trước và không nên dùng lặp lại khi có triệu chứng này.

Doxorubicin gây buồn nôn. Viêm niêm mạc thường phát triển nhất từ 5 đến 10 ngày sau khi điều trị và thường bắt đầu bằng cảm giác nóng rát ở miệng và hầu. Nó có thể liên quan đến âm đạo, trực tràng và thực quản, và tiến triển thành loét với nguy cơ nhiễm trùng thứ phát và thường thuyên giảm trong vòng 10 ngày. Viêm niêm mạc có thể nghiêm trọng ở những bệnh nhân đã được chiếu xạ trước đó vào niêm mạc.

Trong những trường hợp riêng lẻ, đã có báo cáo về tình trạng viêm tắc tĩnh mạch và các biểu hiện huyết khối tắc mạch bao gồm thuyên tắc phổi (đôi khi dẫn đến tử vong).

Dùng đường bàng quang

Dùng doxorubicin đường bàng quang có thể gây ra các triệu chứng viêm bàng quang do hóa chất (như tiểu khó, tiểu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu rát, tiểu ra máu, hoại tử thành bàng quang). Cần đặc biệt chú ý trong trường hợp có vấn đề về ống thông (như tắc nghẽn niệu đạo do khối u xâm lấn vào bàng quang).

Chống chỉ định dùng thuốc đường bàng quang đối với các khối u đã xâm lấn vào bàng quang (vượt quá T1).

Không nên thử tiêm vào bàng quang ở những bệnh nhân có khối u xâm lấn đã xâm lấn vào thành bàng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu, tình trạng viêm bàng quang.

Cần thông báo cho bệnh nhân rằng nước tiểu có thể có màu đỏ, đặc biệt là ở mẫu đầu tiên sau khi dùng thuốc, nhưng điều này không đáng lo ngại.

Tá dược

Doxorubicin hydrochloride 10 mg/5 ml chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi lọ, nghĩa là về cơ bản 'không có natri'.

Doxorubicin hydrochloride 50 mg/25 ml chứa 88,6 mg natri trong mỗi lọ, tương đương với 4,43% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Doxorubicin không nên dùng trong thời kỳ mang thai. Nhìn chung, chỉ nên dùng thuốc kìm tế bào trong thời kỳ mang thai khi có chỉ định nghiêm ngặt và cân nhắc lợi ích cho người mẹ so với các nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Trong các nghiên cứu trên động vật, doxorubicin đã cho thấy tác động lên phôi, thai nhi và gây quái thai.

Trong trường hợp muốn có con sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị bằng doxorubicin, khuyến bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của trung tâm tư vấn di truyền trước.

Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Nên khuyến phụ nữ có khả năng sinh con tránh mang thai và sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và ít nhất 7 tháng sau liều cuối cùng. Nên khuyến nam giới có bạn tình là phụ nữ có khả năng sinh con sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng doxorubicin và ít nhất 4 tháng sau liều cuối cùng.

Thời kỳ cho con bú

Doxorubicin được báo cáo là bài tiết vào sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Vì chống chỉ định sử dụng doxorubicin trong thời gian cho con bú, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng doxorubicin và ít nhất 2 tuần sau liều cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Ở nữ giới, doxorubicin có thể gây vô sinh trong thời gian dùng thuốc. Nam giới điều trị bằng doxorubicin được khuyến nên tìm lời khuyên về bảo quản lạnh (hoặc bảo quản đông lạnh) tinh trùng trước khi điều trị vì có khả năng gây vô sinh không hồi phục do liệu pháp điều trị bằng doxorubicin. Trong các nghiên cứu trên động vật, đã quan sát thấy tác dụng độc hại của doxorubicin đối với các cơ quan sinh sản của nam giới (teo tinh hoàn, thoái hóa lan tỏa các ống dẫn tinh và giảm tinh trùng).

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do buồn nôn và nôn thường xuyên xảy ra nên không nên lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Dùng đồng thời các thuốc chống ung thư khác, ví dụ: anthracycline (daunorubicin, epirubicin, idarubicin), cisplatin, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, fluorouracil, mitomycin C và taxane có thể làm tăng nguy cơ suy tim sung huyết do doxorubicin gây ra. Sự phân bố của doxorubicin được phát hiện là thay đổi đáng kể khi dùng ngay sau khi truyền tĩnh mạch paclitaxel trong thời gian ngắn. Dùng đồng thời paclitaxel làm giảm độ thanh thải doxorubicin và đã quan sát thấy nhiều đợt giảm bạch cầu trung tính và viêm miệng hơn.

Sử dụng trastuzumab kết hợp với anthracycline (như doxorubicin) có liên quan đến nguy cơ độc tính cao đối với tim. Hiện tại, không nên dùng kết hợp trastuzumab và anthracycline, ngoại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát tốt, trong đó chức năng tim được theo dõi. Điều trị đồng thời với 400 mg sorafenib 2 lần/ngày cho thấy các trường hợp AUC của doxorubicin tăng 21% – 47% cũng như các trường hợp không thay đổi AUC. Vẫn chưa biết sự liên quan lâm sàng của các kết quả này.

Tác dụng độc hại của liệu pháp doxorubicin có thể tăng lên khi kết hợp với các thuốc kìm tế bào khác (ví dụ: cytarabine, cisplatin, cyclophosphamide). Đã có báo cáo về tình trạng hoại tử ruột giả kèm theo xuất huyết ở ạt và nhiễm trùng nặng liên quan đến liệu pháp kết hợp với cytarabine.

Nếu dùng cyclophosphamide để tiếp nối liệu pháp doxorubicin, đã có báo cáo tăng tỷ lệ viêm bàng quang xuất huyết.

Vì doxorubicin được chuyển hóa nhanh chóng và chủ yếu được đào thải qua hệ thống mật, nên dùng đồng thời các tác nhân hóa trị liệu gây độc cho gan đã biết (như mercaptopurine, methotrexate, streptozocin) có khả năng làm tăng độc tính của doxorubicin do làm giảm độ thanh thải của thuốc qua gan. Phải điều chỉnh liều dùng doxorubicin nếu bắt buộc phải dùng đồng thời với các thuốc gây độc cho gan.

Doxorubicin là một tác nhân mạnh, nhạy cảm với bức xạ (“chất gây cảm thụ bức xạ”) và phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị (hiện tượng recall) do nó gây ra có thể đe dọa tính mạng. Bất kỳ liệu pháp xạ trị nào trước đó, đồng thời hoặc sau đó đều có thể làm tăng độc tính tim hoặc độc tính gan của doxorubicin.

Doxorubicin là cơ chất chính của cytochrome P450 CYP3A4 và CYP2D6, và P-glycoprotein (P-gp). Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo với các chất ức chế CYP3A4, CYP2D6 và/hoặc P-gp (ví dụ verapamil), dẫn đến tăng nồng độ và tác dụng lâm sàng và/hoặc độc tính của doxorubicin. Ngược lại, dùng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP450, như rifampicin và barbiturate, có thể làm giảm nồng độ doxorubicin trong huyết tương và làm giảm hiệu quả.

Cyclosporine, một chất ức chế CYP3A4 và P-gp, làm tăng AUC của doxorubicin và doxorubicinol lần lượt là 55% và 350%. Sự kết hợp này có thể cần phải điều chỉnh liều. Các báo cáo trong tài liệu cho thấy bổ sung cyclosporine vào doxorubicin dẫn đến độc tính về huyết học nghiêm trọng và kéo dài hơn so với chỉ dùng doxorubicin. Cũng đã có báo cáo hôn mê và co giật khi dùng đồng thời cyclosporine và doxorubicin.

Cimetidine cũng đã được chứng minh làm giảm độ thanh thải huyết tương và làm tăng AUC của doxorubicin.

Đã quan sát thấy quá trình tạo máu bị rối loạn sau khi dùng đồng thời các chất ảnh hưởng đến chức năng tủy xương (như các dẫn xuất amidopyrine, các thuốc kháng virus, chloramphenicol, phenytoin, sulfonamide). Đã có báo cáo giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu sau khi dùng đồng thời progesterone. Độc tính thận đáng kể của amphotericin B có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng doxorubicin. Đã có báo cáo nồng độ doxorubicin trong huyết thanh tăng cao sau khi dùng đồng thời doxorubicin và ritonavir.

Độc tính tim tăng cao cũng đã được báo cáo sau khi dùng đồng thời các thuốc tim mạch, như thuốc chẹn kênh calci và verapamil (làm tăng nồng độ đỉnh doxorubicin, thời gian bán thải cuối cùng và thể tích phân bố). Sinh khả dụng của digoxin giảm trong quá trình điều trị bằng doxorubicin. Cần theo dõi cẩn thận chức năng tim trong tất cả các phác đồ điều trị đồng thời như vậy.

Sự hấp thu các thuốc chống động kinh (như carbamazepine, phenytoin, valproate) giảm sau khi dùng đồng thời doxorubicin.

Clozapine có thể làm tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng về độc tính huyết học của doxorubicin.

Doxorubicin có thể làm giảm sinh khả dụng đường uống của digoxin.

Liệu pháp doxorubicin có thể dẫn đến tăng acid uric huyết thanh, do đó có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc hạ acid uric.

Không được sử dụng vắc-xin sống trong quá trình điều trị bằng doxorubicin do nguy cơ mắc bệnh toàn thân, có thể gây tử vong. Nguy cơ này tăng lên ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do bệnh tiềm ẩn. Trong quá trình điều trị bằng doxorubicin, bệnh nhân cũng nên tránh tiếp xúc với những người mới tiêm vắc-xin bại liệt.

Doxorubicin liên kết với heparin và 5-FU. Do đó, có thể xảy ra tình trạng kết tủa và mất tác dụng của cả hai chất.

Tương kỵ

Không nên trộn doxorubicin với heparin vì có thể hình thành kết tủa và không nên trộn với 5-fluorouracil vì có thể xảy ra sự phân hủy. Nên tránh tiếp xúc lâu dài với bất kỳ dung dịch nào có độ pH kiềm vì sẽ dẫn đến thủy phân thuốc.

Trong trường hợp không có nghiên cứu về khả năng tương thích, không được trộn sản phẩm này với các sản phẩm khác.

Sự không tương thích với các sản phẩm sau đây cũng đã được báo cáo: Aminophyllin, cephalotin, dexamethasone, fluorouracil, hydrocortisone.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Điều trị bằng doxorubicin thường gây ra các tác dụng không mong muốn và một số tác dụng này đủ nghiêm trọng để cần phải theo dõi cẩn thận bệnh nhân. Tần suất và loại tác dụng không mong muốn bị ảnh hưởng bởi tốc độ dùng thuốc và liều lượng. Ước chế tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều cấp tính, nhưng chủ yếu là tạm thời. Hậu quả lâm sàng của độc tính tủy xương/huyết học doxorubicin có thể là sốt, nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết/nhiễm khuẩn huyết, xuất huyết, thiếu oxy mô hoặc tử vong. Buồn nôn và nôn cũng như rụng tóc được thấy ở hầu hết tất cả bệnh nhân.

Trong mỗi hệ cơ quan, các tác dụng phụ đã được xếp hạng theo tiêu đề tần suất, phản ứng thường gặp nhất trước. Để đánh giá các tác dụng phụ, thông số tần suất sau sẽ được sử dụng: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Rất thường gặp: Nhiễm trùng.

Thường gặp: Nhiễm trùng huyết, nhiễm khuẩn huyết.

Ít gặp: Sốc nhiễm trùng.

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)

Ít gặp: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát khi dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư gây tổn thương DNA, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Máu và hệ bạch huyết

Rất thường gặp: Suy tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính do sốt, thiếu oxy mô hoặc tử vong do suy tủy nặng.

Hệ miễn dịch

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

Dinh dưỡng và chuyển hóa

Thường gặp: Chán ăn.

Ít gặp: Mất nước.

Hiếm gặp: Hội chứng ly giải khối u.

Rất hiếm gặp: Tăng acid uric máu.

Mắt

Thường gặp: Viêm kết mạc.

Hiếm gặp: Chảy nước mắt.

Chưa rõ tần suất: Viêm giác mạc.

Tim mạch

Thường gặp: Độc tính tim, như bệnh cơ tim (2%; như giảm LVEF, khó thở); nhịp nhanh xoang, suy tim sung huyết; loạn nhịp nhanh, nhịp nhanh thất, nhịp chậm, block nhánh.

Rất hiếm gặp: Block nhĩ thất.

Chưa rõ tần suất: Rối loạn nhịp tim; suy tim nặng có thể xảy ra đột ngột, không có thay đổi điện tâm đồ báo trước.

Mạch máu

Rất thường gặp: Viêm tắc tĩnh mạch.

Thường gặp: Viêm tĩnh mạch, xuất huyết.

Ít gặp: Thuyên tắc huyết khối, xơ vữa tĩnh mạch.

Rất hiếm gặp: Sốc.

Chưa rõ tần suất: Nóng bừng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm gặp: Rối loạn hô hấp, sưng niêm mạc mũi, thở nhanh và khó thở, viêm phổi do bức xạ.

Chưa rõ tần suất: Co thắt phế quản.

Tiêu hóa

Rất thường gặp: Buồn nôn/nôn, viêm niêm mạc, viêm miệng, tiêu chảy.

Thường gặp: Viêm thực quản, đau bụng hoặc cảm giác nóng rát.

Ít gặp: Xuất huyết tiêu hóa, viêm đại tràng, viêm dạ dày ăn mòn, viêm đại tràng hoại tử đôi khi có nhiễm trùng nghiêm trọng khi dùng kết hợp doxorubicin và cytarabine, loét và hoại tử đại tràng.

Rất hiếm gặp: Xói mòn, đổi màu niêm mạc.

Gan mật

Chưa rõ tần suất: Nhiễm độc gan.

Da và mô dưới da

Rất thường gặp: Độc tính tại chỗ, bong móng, ban đỏ, nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng đỏ da lòng bàn tay - bàn chân, rụng tóc, phát ban.

Thường gặp: Ngứa, phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị (hiện tượng recall), tăng sắc tố da, tăng sắc tố ở nền móng, nổi mào đay.

Hiếm gặp: Hoại tử mô, phản ứng ban đỏ tại chỗ dọc theo tĩnh mạch được sử dụng để tiêm.

Cơ xương khớp và mô liên kết

Rất hiếm gặp: Yếu cơ toàn thân.

Chưa rõ tần suất: Đau khớp.

Thận và tiết niệu

Thường gặp: Viêm bàng quang xuất huyết; phản ứng tại chỗ (viêm bàng quang do hóa chất) có thể xảy ra khi điều trị bằng đường nội soi (như tiểu khó, tiểu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu rắt, tiểu ra máu, hoại tử thành bàng quang và co thắt bàng quang).

Chưa rõ tần suất: Nước tiểu có màu đỏ sau 1 – 2 ngày dùng thuốc, suy thận cấp, tổn thương thận.

Vú và hệ sinh sản

Rất hiếm gặp: Mất kinh, giảm tinh trùng, không có tinh trùng.

Chưa rõ tần suất: Vô sinh.

Toàn thân và tại vị trí dùng thuốc

Rất thường gặp: Sốt, suy nhược, run rẩy.

Hiếm gặp: Chóng mặt.

Rất hiếm gặp: Cảm giác khó chịu toàn thân.

Chưa rõ tần suất: Cảm giác châm chích hoặc nóng rát tại vị trí tiêm thuốc.

Xét nghiệm

Rất thường gặp: Giảm LVEF không triệu chứng, điện tâm đồ bất thường, nồng độ transaminase bất thường, tăng cân^a.

Phẫu thuật và các thủ thuật y tế

Chưa rõ tần suất: Sự thoát mạch có thể dẫn đến viêm mô tế bào nghiêm trọng, phồng rộp và hoại tử mô tại chỗ, có thể cần phải phẫu thuật (bao gồm cả ghép da).

^a: Ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn đầu được điều trị hỗ trợ bằng doxorubicin (nghiên cứu NSABP B-15).

Các tác dụng phụ được mô tả của liệu pháp doxorubicin phần lớn có thể hồi phục được.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng quá liều có thể là sự kéo dài tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều đơn 250 mg và 500 mg doxorubicin đã được chứng minh là gây tử vong. Những liều như vậy có thể gây thoái hóa cơ tim cấp tính, suy tim bao gồm hẹp tim, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim trong vòng 24 giờ và suy tủy nghiêm trọng (đặc biệt là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu), tác dụng lớn nhất của chúng được thấy trong khoảng từ 10 đến 15 ngày sau khi dùng thuốc và độc tính đường tiêu hóa (chủ yếu là viêm niêm mạc). Điều trị nên nhằm mục đích hỗ trợ bệnh nhân trong giai đoạn này. Cần đặc biệt chú ý đến phòng ngừa và điều trị xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhiễm trùng thứ phát do suy tủy xương nghiêm trọng, dai dẳng. Có thể cân nhắc truyền máu, kháng sinh và cách ly bảo vệ. Truyền máu ngay sau khi dùng quá liều cũng được chứng minh là một biện pháp cứu cánh. Suy tim chậm có thể xảy ra tới sáu tháng sau khi dùng quá liều. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và nếu có dấu hiệu suy tim, hãy điều trị theo các phương pháp thông thường.

Quá liều mạn tính với liều tích lũy hơn 550 mg/m² làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ tim và có thể dẫn đến suy tim, nên điều trị theo phương pháp thông thường
Doxorubicin không thể loại bỏ bằng phương pháp thẩm phân.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc độc tế bào (anthracycline và các chất liên quan)

Mã ATC: L01DB01

Cơ chế hoạt động

Doxorubicin là một loại kháng sinh anthracycline. Thuốc phát huy tác dụng chống ung thư thông qua các cơ chế tác động gây độc tế bào, đặc biệt là xen kẽ vào DNA, ức chế enzym topoisomerase II và hình thành các dạng oxy phản ứng (ROS). Tất cả những tác động này đều tác động có hại đến quá trình tổng hợp DNA: Sự xen kẽ của phân tử doxorubicin dẫn đến ức chế RNA và DNA polymerase thông qua sự rối loạn trong quá trình nhận dạng base và tính đặc hiệu của trình tự. Sự ức chế topoisomerase II tạo ra các đứt gãy sợi đơn và sợi đôi của chuỗi xoắn DNA. Sự cắt đứt DNA cũng bắt nguồn từ phản ứng hóa học với các dạng oxy phản ứng cao như gốc hydroxyl -OH. Hậu quả là gây đột biến và sai lệch nhiễm sắc thể.

Tính đặc hiệu của độc tính doxorubicin dường như chủ yếu liên quan đến hoạt động tăng sinh của mô bình thường. Do đó, tủy xương, đường tiêu hóa và tuyến sinh dục là những mô bình thường bị tổn thương chính.

Một nguyên nhân quan trọng dẫn đến thất bại điều trị bằng doxorubicin và các anthracycline khác là sự phát triển của tình trạng kháng thuốc. Trong nỗ lực khắc phục tình trạng kháng thuốc của tế bào đối với doxorubicin, sử dụng các chất đối kháng calci như verapamil đã được cân nhắc vì mục tiêu chính là màng tế bào. Verapamil ức chế kênh vận chuyển calci chậm và có thể tăng cường hấp thu doxorubicin vào tế bào. Sự kết hợp của doxorubicin và verapamil có liên quan đến các tác dụng độc hại nghiêm trọng trong các thí nghiệm trên động vật.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, doxorubicin nhanh chóng được đào thải khỏi máu và phân bố vào các mô bao gồm phổi, gan, tim, lá lách, hạch bạch huyết, tủy xương và thận. Nồng độ tương đối thấp nhưng kéo dài được tìm thấy trong mô khối u. Thuốc không qua hàng rào máu não, nhưng qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Thể tích phân bố V_d là 25 L; mức độ liên kết protein là 60 – 70%.

Chuyển hóa

Doxorubicin trải qua quá trình chuyển hóa nhanh ở gan. Doxorubicinol là chất chuyển hóa phổ biến nhất, mặc dù một phần đáng kể bệnh nhân tạo thành doxorubicin-7-deoxyglycone và doxorubicinol-7-deoxyglycone. Có sự khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân trong quá trình chuyển hóa sinh học.

Thải trừ

Khoảng 40 đến 50% liều dùng được bài tiết qua mật trong vòng 7 ngày, trong đó khoảng một nửa là hoạt chất dạng không đổi. Chỉ khoảng 5% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 5 ngày. Doxorubicinol, chất chuyển hóa chính (hoạt chất), được bài tiết qua cả

mật và nước tiểu. Quá trình đào thải doxorubicin khỏi máu diễn ra theo ba pha với thời gian bán thải trung bình là 12 phút, 3,3 giờ và khoảng 30 giờ.

Độ thanh thải rõ ràng không liên quan đến liều dùng, nhưng ở nam giới thì cao hơn ở nữ giới.

Các đối tượng đặc biệt

Suy gan

Suy giảm chức năng gan dẫn đến bài tiết chậm hơn, và do đó, tăng sự giữ lại và tích tụ trong huyết tương và mô. Thường khuyến cáo giảm liều mặc dù không có mối quan hệ rõ ràng giữa các xét nghiệm chức năng gan, độ thanh thải doxorubicin và độc tính lâm sàng.

Suy thận

Vì doxorubicin và các chất chuyển hóa chỉ được bài tiết qua nước tiểu ở mức độ nhỏ, nên không có dấu hiệu rõ ràng nào cho thấy được động học hoặc độc tính của doxorubicin bị thay đổi ở những bệnh nhân suy thận.

Mặc dù bài tiết qua thận là con đường đào thải thứ yếu đối với doxorubicin, nhưng suy thận nặng có thể ảnh hưởng đến quá trình đào thải hoàn toàn và cần phải giảm liều.

Bệnh nhân béo phì

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân béo phì (> 130% trọng lượng cơ thể lý tưởng), độ thanh thải doxorubicin giảm và thời gian bán thải tăng so với nhóm đối chứng có cân nặng bình thường. Có thể cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân béo phì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ x 5 ml.

Hộp 1 lọ x 25 ml.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nhiệt độ 2 – 8°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Lọ sau khi mở nắp: Sử dụng ngay sau khi mở nắp.

Sau khi pha loãng:

Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý khi pha loãng bằng dung dịch natri chlorid 0,9% hoặc glucose 5% tại nồng độ 0,5 mg/ml đã được chứng minh trong tối đa 7 ngày ở 30°C.

Dung dịch sau khi pha loãng phải được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.