

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

### DOXLOX

(Doxorubicin Hydrochloride liposome 50mg/ 25ml)

#### THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

#### THÀNH PHẦN

Mỗi lọ 25 ml chứa:

*Hoạt chất:* Doxorubicin hydrochloride .....50 mg

*Tá dược:* Fully Hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC), MPEG 2000-DSPE sodium salt, Cholesterol, Dehydrated alcohol, Ammonium sulfate, Sucrose, L-Histidine, Hydrochloric acid, Sodium hydroxide, Nước pha tiêm.

#### DẠNG BÀO CHẾ

Thuốc tiêm liposome.

Mô tả dạng bào chế: Dung dịch phân tán liposome màu đỏ, hơi mờ.

#### 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 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 ghép tủy xương.
- Để điều trị ung thư Kaposi (KS) liên quan đến AIDS ở những bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 thấp (<200 tế bào CD4/mm<sup>3</sup>) 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).

#### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Doxorubicin dạng liposome chỉ nên được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ 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 hydrochloride.

##### 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<sup>2</sup> mỗi 4 tuần cho đến khi 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 phác đồ điều trị 3 tuần với bortezomib với liều 30 mg/m<sup>2</sup> truyền trong vòng 1 giờ ngay sau khi truyền bortezomib. Phác đồ điều trị bortezomib bao gồm các liều 1,3 mg/m<sup>2</sup> vào các ngày 1, 4, 8 và 11 mỗi 3 tuần. Liều dùng cần được lặp lại cho đến khi bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và dung nạp điều trị. Liều dùng ngày 4 của hai thuốc có thể trì hoãn đến 48 giờ nếu cần thiết về mặt y khoa. Các liều bortezomib cần cách khoảng ít nhất 72 giờ.

*Ung thư Kaposi liên quan đến AIDS*

Doxorubicin dạng liposome được tiêm tĩnh mạch liều 20 mg/m<sup>2</sup> mỗi hai đến ba tuần. Khoảng cách giữa các liều không được dưới 10 ngày do có sự tích lũy thuốc và không thể loại trừ sự gia tăng độc tính. Khuyến cáo nên điều trị cho các bệnh nhân trong hai đến ba tháng để đạt được đáp ứng điều trị. Tiếp tục điều trị nếu cần để duy trì đáp ứng điều trị.



*Đối với tất cả các bệnh nhân*

Nếu bệnh nhân gặp phải các triệu chứng sớm hoặc dấu hiệu sớm của phản ứng do tiêm truyền, ngừng truyền ngay lập tức, cho dùng các thuốc phòng ngừa phản ứng dị ứng thích hợp (thuốc kháng histamin và/hoặc 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 (PPE), viêm miệng hoặc độc tính về huyết học, có thể giảm liều hoặc 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 (NCI-CTC).

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**

Cấp độ độc tính theo đánh giá hiện nay	Tuần sau liều dùng doxorubicin dạng liposome		
	Tuần 4	Tuần 5	Tuần 6
<b>Độ 1</b> (hồng ban nhẹ, sưng, hoặc 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 một tuần	Lặp lại liều trừ khi bệnh nhân đã bị độc tính trên da độ 3 hay 4 trước đây và cần thêm một tuần	Giảm liều 25%; trở lại khoảng cách giữa các liều 4 tuần
<b>Độ 2</b> (hồng ban, tróc vảy, hoặc sưng có ảnh hưởng nhưng không phải loại trừ sinh hoạt hàng ngày; bong nước ít hoặc vết loét có đường kính nhỏ hơn 2 cm)	Đợi thêm 1 tuần	Đợi thêm 1 tuần	Giảm liều 25%; trở lại với khoảng cách giữa các liều 4 tuần
<b>Độ 3</b> (bong nước, loét, hoặc sưng có ảnh hưởng đến việc đi lại hay sinh hoạt hàng ngày; không thể mặc quần áo thông thường)	Đợi thêm 1 tuần	Đợi thêm 1 tuần	Rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị
<b>Độ 4</b> (quá trình rối loạn lan tỏa hoặc cục bộ gây ra biến chứng nhiễm khuẩn hay tình trạng nằm liệt giường hoặc nhập viện)	Đợi thêm 1 tuần	Đợi thêm 1 tuần	Rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị

**Bảng 2. Viêm miệng**

Cấp độ độc tính theo đánh giá hiện nay	Tuần sau dùng liều doxorubicin dạng liposome		
	Tuần 4	Tuần 5	Tuần 6
<b>Độ 1</b> (loét không đau, hồng ban hoặc đau nhẹ)	<b>Lặp lại liều trừ khi</b> bệnh nhân đã bị viêm miệng độ 3 hoặc 4 trước đây và cần thêm một tuần	<b>Lặp lại liều trừ khi</b> bệnh nhân đã bị viêm miệng độ 3 hoặc 4 trước đây và cần thêm một tuần	<b>Giảm liều 25%; trở lại với khoảng cách giữa các liều 4 tuần</b> hoặc rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị theo đánh giá của bác sỹ
<b>Độ 2</b> (ban gây đau, phù nề, hoặc loét, nhưng vẫn có thể ăn)	<b>Đợi thêm 1 tuần</b>	<b>Đợi thêm 1 tuần</b>	<b>Giảm liều 25%; trở lại với khoảng cách giữa các liều 4 tuần</b> hoặc rút bệnh nhân khỏi chế độ điều trị theo đánh giá của bác sỹ
<b>Độ 3</b> (ban gây đau, phù nề, hoặc loét, nhưng không thể ăn)	<b>Đợi thêm 1 tuần</b>	<b>Đợi thêm 1 tuần</b>	<b>Rút bệnh nhân ra khỏi chế độ điều trị</b>
<b>Độ 4</b> (cần hỗ trợ trong hay ngoài đường tiêu hóa)	<b>Đợi thêm 1 tuần</b>	<b>Đợi thêm 1 tuần</b>	<b>Rút bệnh nhân ra khỏi chế độ điều trị</b>



**Bảng 3. Độc tính trên máu (ANC – số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối hoặc tiểu cầu) – Quản lý bệnh nhân ung thư vú hoặc buồng trứng**

Độ	ANC	TIỂU CẦU	ĐIỀU CHỈNH
<b>Độ 1</b>	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Sử dụng lại thuốc mà không cần giảm liều.
<b>Độ 2</b>	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Đợi đến khi ANC $\geq$ 1.500 và tiểu cầu $\geq$ 75.000; Sử dụng lại thuốc mà không cần giảm liều.
<b>Độ 3</b>	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Đợi đến khi ANC $\geq$ 1.500 và tiểu cầu $\geq$ 75.000; Sử dụng lại thuốc mà không cần giảm liều.
<b>Độ 4</b>	< 500	< 25.000	Đợi đến khi ANC $\geq$ 1.500 và tiểu cầu $\geq$ 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 hoặc viêm miệng, cần phải điều chỉnh liều dùng doxorubicin dạng liposome như mô tả tương ứng ở 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 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, 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ và ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	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: Số lượng tiểu cầu $< 25.000/\text{mm}^3$ Hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	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 một 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, vui lòng xem thông tin sản phẩm của bortezomib.

*Bệnh nhân suy giảm chức năng gan*

Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome được báo cáo ở một số ít bệnh nhân có nồng độ bilirubin toàn phần tăng không khác biệt với những 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 trị liệu, nếu bilirubin nằm trong khoảng 1,2-3,0 mg/dl, liều đầu tiên giảm 25%. Nếu bilirubin  $> 3,0 \text{ mg/dl}$ , 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*

Do doxorubicin được chuyển hóa bởi gan và thải trừ qua mật, không cần điều chỉnh liều trong trường hợp này. Dữ liệu dược động học quần thể (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 creatinin dưới 30 ml/phút.

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

Do 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 trong những trường hợp này.

*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 độ tuổi trong phạm vi thử nghiệm (21-75 tuổi) không làm thay đổi đáng kể tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome.

### **Cách dùng**

Doxorubicin dạng liposome được dùng qua đường truyền tĩnh mạch.

Không dùng doxorubicin dạng liposome liều nạp (tiêm bolus) hoặc dung dịch 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 lấp sẵn. Không sử dụng doxorubicin dạng liposome qua đường tiêm bắp hoặc tiêm 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 gặp các 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 nên 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 liên quan đến AIDS*

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

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.

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

### **CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

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

### **Độc tính trên tim**

Nên thường xuyên kiểm tra điện tâm đồ (ECG) cho tất cả các bệnh nhân sử dụng doxorubicin. Những thay đổi ECG thoáng qua chẳng hạn như làm phẳng sóng T, đoạn S-T giảm và loạn nhịp nhẹ không được coi là những 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 chứng ngộ độc tim. Nếu 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 đặc hiệu hơn để đánh giá và giám sát chức năng tim so với ECG là đo phân suất tổng 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. Đánh giá chức năng 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<sup>2</sup>. 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 ECG, đo phân suất tổng máu thất trái, làm sinh thiết cơ tim. Nếu có một kết quả kiểm tra cho thấy có thể có tổn thương trên tim liên quan đến trị liệu bằng doxorubicin dạng liposome, lợi ích của việc tiếp tục điều trị phải được cân nhắc cẩn thận so với nguy cơ gây tổn thương cơ tim.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh tim cần điều trị, chỉ sử dụng doxorubicin dạng liposome khi lợi ích điều trị vượt trội so với 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 tổng máu thất trái giảm đáng kể so với các giá trị trước khi điều trị và/hoặc phân suất tổng máu thất trái thấp hơn giá trị tiên đoán có liên quan (ví dụ: < 45%), có thể cân nhắc sinh thiết cơ tim và phải đánh giá cẩn thận lợi ích của việc tiếp tục điều trị so với nguy cơ tổn thương tim không hồi phục.

Suy tim sung huyết do bệnh cơ tim có thể xảy ra đột ngột, mà 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 hydrochloride cũng phải tính đến bất kỳ liều pháp điều trị nào trước đó (hoặc đồng thời) với các thuốc gây độc trên tim như các anthracyclin/anthraquinon khác hoặc ví dụ như 5-fluorouracil. Độc tính trên tim cũng có thể xảy ra ở liều dùng anthracyclin tích lũy dưới 450 mg/m<sup>2</sup> ở những bệnh nhân đã chiếu xạ ở trung thất trước đó hoặc ở 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<sup>2</sup>) là tương tự như tính an toàn ở liều dùng 20 mg/m<sup>2</sup> ở bệnh nhân ung thư Kaposi có liên quan tới AIDS.

#### **Suy giảm chức năng tủy xương**

Nhiều bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome đã bị 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 có các khối u liên quan đến tủy xương. Trong các thử nghiệm then chốt ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị với liều là 50 mg/m<sup>2</sup>, tình trạng suy tủy xương từ nhẹ đến trung bình, có thể hồi phục 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 có đối chứng giữa doxorubicin dạng liposome so với topotecan, tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do điều trị thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome so với nhóm được điều trị bằng topotecan. Tỷ lệ suy tủy xương thấp tương tự đã được quan sát 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, suy tủy xương dường như là biến cố bất lợi dẫn đến giảm liều ở bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS. Do 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.

Tình trạng suy tủy nặng 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 liên quan đến AIDS so với nhóm điều trị 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 được cảnh báo về tỷ lệ cao hơn này và có hành động can thiệp phù hợp.

#### **Ung thư huyết học thứ phát**

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

#### **Ung thư miệng thứ phát**

Rất hiếm trường hợp ung thư miệng thứ phát được báo cáo ở những bệnh nhân tiếp xúc lâu dài (hơn một năm) với doxorubicin dạng liposome hoặc những bệnh nhân có liều doxorubicin dạng liposome tích lũy cao hơn 720 mg/m<sup>2</sup>. 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 hoặc bất kỳ sự khó chịu nào trong miệng có thể cho thấy ung thư miệng thứ phát.

#### **Các phản ứng liên quan đến truyền dịch**

Các phản ứng do tiêm truyền nghiêm trọng và đôi khi đe dọa đến tính mạng có đặc điểm giống như dị ứng hoặc phản ứng phản vệ, với các triệu chứng bao gồm hen, đỏ bừng, ban mề đay, đau ngực, sốt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, ngứa, đỏ mề đay, khó thở, phù mắt, ón lạnh, đau lưng, đau thất 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 ngừng truyền thuốc thông thường sẽ giải quyết được các triệu chứng này mà không cần điều trị thêm. Tuy nhiên, các thuốc điều trị những triệu chứng này (ví dụ, các thuốc kháng histamin, corticosteroid, adrenalin và thuốc chống co giật), cũng như các thiết bị cấp cứu nên có sẵn để sử dụng ngay. Ở hầu hết bệnh nhân, việc điều trị có thể được tiếp tục sau khi tất cả các triệu chứng đã được giải quyết, mà không có tái phát. Các phản ứng do tiêm truyền hiếm khi tái phát sau chu kỳ điều trị đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ gặp các phản ứng do tiêm truyền, liều dùng khởi đầu nên được truyền với tốc độ không lớn hơn 1 mg/phút.

#### **Hội chứng bàn tay – bàn chân (PPE)**

PPE được đặc trưng bởi đau, phát ban dạng sần đỏ. Ở bệnh nhân có phản ứng này, thường thấy sau 2 hoặc 3 chu kỳ điều trị. Sự cải thiện thường xảy ra trong 1-2 tuần, và trong vài trường hợp được giải quyết hoàn toàn trong 4 tuần hoặc lâu hơn. Sử dụng pyridoxine liều 50-150 mg/ ngày và corticosteroids để dự phòng và điều trị PPE, tuy nhiên, các trị liệu này chưa được đánh giá qua thử nghiệm pha III. Các phương pháp khác để điều trị, phòng ngừa PPE bao gồm giữ mát tay, chân bằng cách dề vào trong nước mát (ngâm nước, tắm hoặc bơi), tránh tiếp xúc với nước quá nóng/ hơi nóng và giữ thoáng (không mang vớ, găng tay hoặc giày chật). PPE dường như có liên quan đến chế độ liều và có thể giảm nếu giãn khoảng cách liều 1-2 tuần. Tuy nhiên, phản ứng này có thể nặng và làm suy yếu ở một số bệnh nhân và có thể phải ngừng điều trị.

#### **Bệnh phổi mô kẽ (ILD)**

Bệnh phổi mô kẽ có thể khởi phát nhanh, đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng doxorubicin dạng liposome, bao gồm trường hợp tử vong. Nếu bệnh nhân có triệu chứng hô hấp diễn biến nặng hơn như khó thở, ho khan, và sốt, phải ngừng điều trị doxorubicin dạng liposome và kiểm tra ngay. Nếu đã xác nhận bệnh phổi mô kẽ, phải ngừng sử dụng doxorubicin dạng liposome và điều trị thích hợp.

#### **Bệnh nhân đái tháo 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.

Đối với những biến cố bất lợi thường gặp cần hiệu chỉnh liều hoặc ngừng dùng liều, xem mục *Tác dụng không mong muốn*.

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

#### **Phụ nữ có thai**

Doxorubicin hydrochloride có thể gây ra các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong thai kỳ. Do đó, không nên sử dụng doxorubicin trong thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết.

#### **Phụ nữ có khả năng sinh con**

Phụ nữ có khả năng sinh con phải được khuyên tránh mang thai khi họ hoặc bạn tình của họ sử dụng doxorubicin dạng liposome và trong sáu tháng sau khi ngừng điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Chúng ta vẫn chưa biết liệu doxorubicin có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nhiều thuốc, bao gồm các anthracycline, được bài tiết qua sữa mẹ và do khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, người mẹ nên ngừng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị với doxorubicin. 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.

#### **Khả năng sinh sản**

Ảnh hưởng của doxorubicin hydrochloride lên khả năng sinh sản của người hiện chưa được đánh giá.

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

Doxorubicin không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu lâm sàng, chóng mặt và ngủ gà có liên quan không thường xuyên (< 5%) tới việc sử dụng doxorubicin. Những bệnh nhân gặp phải những tác dụng này cần tránh lái xe và vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

Chưa có nghiên cứu về 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 khi sử dụng đồng thời các thuốc đã biết rõ sẽ tương tác với



doxorubicin hydrochloride chuẩn. Doxorubicin dạng liposome, như các chế phẩm doxorubicin hydrochloride khác, có thể có khả năng 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 cyclophosphamide hoặc taxanes, không có độc tính mới phát sinh được ghi nhận. Ở những bệnh nhân mắc AIDS, cơn kịch phát của viêm bàng quang xuất huyết do cyclophosphamide và sự gia tăng độc tính gan của 6-mercaptopurin đã được báo cáo với doxorubicin hydrochloride chuẩn. Cần 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.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

### Tóm tắt hồ sơ an toàn

Phản ứng bất lợi thường gặp nhất ( $\geq 20\%$ ) bao gồm giảm bạch cầu trung tính, buồn nôn, giảm bạch cầu, thiếu máu và mệt mỏi.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng (phản ứng bất lợi độ 3/4 xảy ra ở  $\geq 2\%$  bệnh nhân) bao gồm giảm bạch cầu trung tính, hội chứng bàn tay-bàn chân (PPE), giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, viêm miệng, mệt mỏi, tiêu chảy, ói, buồn nôn, sốt, khó thở, viêm phổi. Phản ứng bất lợi nghiêm trọng ít gặp bao gồm viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*, đau bụng, nhiễm virus cytomegalo (CMV) kể cả viêm màng mạch-võng mạc do virus cytomegalo, suy nhược, ngưng tim, suy tim, suy tim sung huyết, thuyên tắc phổi, viêm tắc huyết khối, huyết khối tĩnh mạch, phản ứng phản vệ, phản ứng giống phản vệ.

### Chương trình ung thư vú

509 bệnh nhân ung thư vú tiến triển chưa được điều trị hóa trị cho bệnh di căn trước đó được điều trị với doxorubicin dạng liposome với liều là 50 mg/m<sup>2</sup> mỗi 4 tuần (n=254), hoặc doxorubicin với liều là 60 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần (n=255), trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III (197-328). Những biến cố bất lợi thường gặp được báo cáo thường xuyên 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 (31% so với 19%; độ 3/4 4%, so với dưới 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%) đã được báo cáo thường xuyên hơn với doxorubicin dạng liposome so với doxorubicin. Thời gian trung bình của những biến cố nặng (độ 3/4) thường gặp nhất đối với cả hai nhóm là 30 ngày hoặc ngắn hơn. Xem Bảng 5 để biết đầy đủ các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân được 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 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 bất thường xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng (độ 3 và 4) trong nhóm này là thấp bao gồm tăng bilirubin toàn phần, AST và ALT tương ứng được báo cáo trong 2,4%, 1,6% và < 1% bệnh nhân. Không có trường hợp tăng creatinin trong huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng nào 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<sup>2</sup> mỗi 4 tuần) (trên bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome) theo mức độ nghiêm trọng, phân loại theo hệ thống cơ quan MedDRA và thuật ngữ ưu tiên**

Tần suất được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp ( $\geq 1/100$ , < 1/10); Ít gặp ( $\geq 1/1,000$ , < 1/100)

### CIOMS III

Biến cố bất lợi theo hệ cơ quan	Ung thư vú Tất cả các mức độ nghiêm trọng n=254	Ung thư vú Độ 3/4 n=254 ( $\geq 5\%$ )	Ung thư vú n=404 (1-5%)

	(≥ 5%)		chưa được báo cáo trước đó trong các nghiên cứu lâm sàng
<b>Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng</b>			
Thường gặp	Viêm họng		Viêm nang lông, nhiễm nấm, loét miệng (không do <i>Herpes</i> ), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Ít gặp		Viêm họng	
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>			
Thường gặp	Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu	Giảm bạch cầu, thiếu máu	Tăng tiểu cầu
Ít gặp		Giảm bạch cầu trung tính	
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>			
Rất thường gặp	Chán ăn		
Thường gặp		Chán ăn	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>			
Thường gặp	Dị cảm	Dị cảm	Đau thần kinh ngoại biên
Ít gặp	Buồn ngủ		
<b>Rối loạn mắt</b>			
Thường gặp			Chảy nước mắt, nhìn mờ
<b>Rối loạn tim</b>			
Thường gặp			Loạn nhịp thất
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>			
Thường gặp			Chảy máu cam
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>			
Rất thường gặp	Buồn nôn, viêm miệng, nôn mửa		
Thường gặp	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, loét miệng	Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng	Đau miệng
Ít gặp		Loét miệng, táo bón, nôn mửa	
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>			
Rất thường gặp	PPE*, rụng tóc, phát ban	PPE*	
Thường gặp	Khô da, thay đổi màu sắc da, sắc tố bất thường, ban đỏ	Phát ban	Ban bọng nước toàn thân, viêm da, phát hồng ban, rối loạn móng, da vảy
Ít gặp		Sắc tố da bất thường, ban đỏ	
<b>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</b>			
Thường gặp			Chuột rút ở chân, đau xương, đau cơ xương khớp



<b>Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú</b>			
Thường gặp			Đau vú
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</b>			
Rất thường gặp	Suy nhược, mệt mỏi, viêm niêm mạc		
Thường gặp	Yếu, sốt, đau	Suy nhược, viêm niêm mạc	Phù nề, phù chân.
Ít gặp		Mệt mỏi, yếu, đau	

\* PPE: ban đỏ dị cảm lòng bàn tay- lòng bàn chân (hội chứng bàn tay-bàn chân).

**Chương trình ung thư buồng trứng**

512 bệnh nhân ung thư buồng trứng (từ một nhóm nhỏ gồm 876 bệnh nhân có khối u rắn) đã được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome liều 50 mg/m<sup>2</sup> trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo. Xem **Bảng 6** về các tác dụng không mong muốn được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome.

**Bảng 6. Các 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<sup>2</sup> mỗi 4 tuần) (bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome) theo mức độ nghiêm trọng, hệ thống phân loại theo cơ quan MedDRA và thuật ngữ ưu tiên**

Rất thường gặp (≥ 1/10); Thường gặp (≥ 1/100, < 1/10); Ít gặp (≥ 1/1,000, < 1/100).

**CIOMS III**

Biến cố bất lợi theo hệ cơ quan	Ung thư buồng trứng Tất cả mức độ nghiêm trọng n=512 (≥ 5%)	Ung thư buồng trứng Độ 3/4 n=512 (≥ 5%)	Ung thư buồng trứng n=512 (1-5%)
<b>Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng</b>			
Thường gặp	Viêm họng		Nhiễm khuẩn, nhiễm nấm Candida miệng, nhiễm vi rút <i>Herpes zoster</i> , nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Ít gặp		Viêm họng	
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>			
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu	Giảm bạch cầu trung tính	
Thường gặp		Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu	Thiếu máu nhược sắc
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>			
Thường gặp			Phản ứng dị ứng
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>			
Rất thường gặp	Chán ăn		
Thường gặp			Mất nước, suy nhược cơ thể
Ít gặp		Chán ăn	
<b>Rối loạn tâm thần</b>			
Thường gặp			Lo âu, trầm cảm, mất ngủ



<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>			
Thường gặp	Dị cảm, buồn ngủ		Đau đầu, chóng mặt, bệnh do thần kinh, tăng trương lực cơ
Ít gặp		Dị cảm, buồn ngủ	
<b>Rối loạn mắt</b>			
Thường gặp			Viêm kết mạc
<b>Rối loạn tim</b>			
Thường gặp			Rối loạn tim mạch
<b>Rối loạn mạch</b>			
Thường gặp			Giãn mạch
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>			
Thường gặp			Khó thở, ho nhiều
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>			
Rất thường gặp	Táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng, nôn mửa		
Thường gặp	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 nuốt, khô miệng, đầy hơi, viêm lợi, thay đổi vị giác
Ít gặp		Táo bón, khó tiêu, loét miệng	
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>			
Rất thường gặp	PPE*, rụng tóc, phát ban	PPE*	
Thường gặp	Khô da, mất màu da	Rụng tóc, phát ban	Ban bóng nước, ngứa, viêm da tróc vảy, rối loạn da, phát ban nổi sần, ra mồ hôi, mụn trứng cá, loét da
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>			
Thường gặp			Đau lưng, đau cơ
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>			
Thường gặp			Khó tiểu tiện
<b>Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú</b>			
Thường gặp			Viêm âm đạo
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</b>			
Rất thường gặp	Suy nhược, rối loạn màng nhầy		
Thường gặp	Sốt, đau	Suy nhược, rối loạn màng nhầy, đau	Ốn lạnh, đau ngực, mệt mỏi, phù ngoại vi
Ít gặp		Sốt	
<b>Xét nghiệm</b>			
Thường gặp			Sút cân

\* PPE: ban đỏ dị cảm lòng bàn tay- lòng bàn chân (hội chứng bàn tay-bàn chân).

Tình trạng suy tủy chủ yếu là nhẹ hoặc trung bình và có thể kiểm soát được. Nhiễm khuẩn huyết có liên quan đến giảm bạch cầu không thường xuyên được ghi nhận (< 1%). Hỗ trợ yếu tố tăng trưởng

được yêu cầu không thường xuyên (< 5%) và sự hỗ trợ truyền máu được yêu cầu trong khoảng 15% bệnh nhân.

Trong một nhóm nhỏ gồm 410 bệnh nhân ung thư buồng trứng, các bất thường xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng với doxorubicin dạng liposome bao gồm tăng bilirubin toàn phần (thường ở các bệnh nhân có di căn gan (5%) và tăng nồng độ creatinin huyết thanh (5%). Tăng AST được báo cáo với tần suất thấp hơn (<1%).

Bệnh nhân có các khối u rắn: trong một đoàn hệ lớn hơn gồm 929 bệnh nhân có các khối u rắn (bao gồm ung thư vú và ung thư buồng trứng), chủ yếu được điều trị liều 50 mg/m<sup>2</sup> mỗi 4 tuần, mô tả sơ lược về an toàn và tỷ lệ tác dụng bất lợi tương đương của những bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu lâm sàng về ung thư vú và ung thư buồng trứng.

### Chương trình đa u tủy

Trong số 646 bệnh nhân đa u tủy đã được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đây, 318 bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp phối hợp doxorubicin dạng liposome 30 mg/m<sup>2</sup> dưới dạng truyền tĩnh mạch trong một giờ vào ngày 4 sau khi bortezomib được dùng liều 1,3 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1, 4, 8 và 11, mỗi ba tuần hoặc với đơn trị liệu bortezomib trong một 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 với bortezomib.

Tình trạng giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu là các biến cố huyết học được báo cáo thường xuyên nhất với cả hai liệu pháp doxorubicin dạng liposome phối hợp với bortezomib và bortezomib đơn trị. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 ở nhóm trị liệu 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 trong 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 mức độ 2 hoặc thấp hơn. Viêm miệng độ 3 đã được báo cáo ở 2% bệnh nhân trong nhóm trị liệu kết hợp. Không có trường hợp viêm miệng độ 4 nào được báo cáo.

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

Việc ngừng điều trị một hoặc cả hai tác nhân do các biến cố bất lợi được quan sát trên 38% số bệnh nhân. Các biến cố bất lợi thường gặp mà dẫn đến ngưng điều trị bằng bortezomib và doxorubicin dạng liposome bao gồm PPE, đau thần kinh, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi, giảm tiểu cầu, giảm phân suất tổng máu và 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<sup>2</sup> kết hợp với bortezomib mỗi 3 tuần) theo mức độ nghiêm trọng, phân loại theo hệ cơ quan MedDRA và thuật ngữ ưu tiên**

Rất thường gặp (≥ 1/10); Thường gặp (≥ 1/100, < 1/10); Ít gặp (≥ 1/1,000, < 1/100)

### CIOMS III

Biến cố bất lợi theo hệ cơ quan	Tất cả các mức độ nghiêm trọng n=318 (≥ 5%)	Độ 3/4** n=318 (≥ 5%)	Tất cả các mức độ nghiêm trọng n=318 (1-5%)
<b>Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng</b>			
Thường gặp	Nhiễm vi rút <i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i>	Nhiễm vi rút <i>Herpes zoster</i>	Viêm phổi, viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, bệnh do <i>Candida</i> ở miệng
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>			

Rất thường gặp	Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu	
Thường gặp	Giảm bạch cầu	Thiếu máu, giảm bạch cầu	Sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu lympho
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>			
Rất thường gặp	Chán ăn		
Thường gặp	Giảm cảm giác ngon miệng	Chán ăn	Mất nước, hạ kali máu, tăng kali máu, hạ magneri máu, hạ natri máu, hạ canxi máu
Ít gặp		Giảm cảm giác ngon miệng	
<b>Rối loạn tâm thần</b>			
Thường gặp	Mất ngủ		Lo lắng
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>			
Rất thường gặp	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, đau dây thần kinh, đau đầu		
Thường gặp	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, bệnh do thần kinh, dị cảm, bệnh đa dây thần kinh, chóng mặt, rối loạn vị giác	Đau dây thần kinh, bệnh dây thần kinh ngoại biên, bệnh do thần kinh	Ngủ lịm, giảm cảm giác, ngứa, dị cảm
Ít gặp		Đau đầu, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, dị cảm, chóng mặt	
<b>Rối loạn mắt</b>			
Thường gặp			Viêm kết mạc
<b>Rối loạn mạch máu</b>			
Thường gặp			Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đỏ bừng, tăng huyết áp, viêm tĩnh mạch
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>			
Thường gặp	Khó thở		Ho, chảy máu cam khó thở khi gắng sức
Ít gặp		Khó thở	
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>			
Rất thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, viêm miệng		
Thường gặp	Đau bụng, khó tiêu	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, viêm miệng	Đau bụng vùng thượng vị, loét miệng, khô miệng, khó nuốt, viêm miệng áp-tơ



Ít gặp		Táo bón, đau bụng, khó tiêu	
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>			
Rất thường gặp	PPE*, phát ban		
Thường gặp	Khô da	PPE*	Ngứa, phát ban nổi sần, viêm da dị ứng, ban đỏ, tăng sắc tố da, ban xuất huyết, rụng tóc, phát ban do thuốc
Ít gặp		Phát ban	
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>			
Thường gặp	Đau các đầu chi		Đau khớp, đau cơ, co thắt cơ, yếu cơ, đau cơ xương, đau ngực có nguồn gốc cơ xương
<b>Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú</b>			
Thường gặp			Nổi ban ở tinh hoàn
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</b>			
Rất thường gặp	Suy nhược, mệt mỏi, sốt		
Thường gặp		Suy nhược, mệt mỏi	Phù ngoại biên, ớn lạnh, bệnh giống cúm, mệt mỏi, tăng thân nhiệt
Ít gặp		Sốt	
<b>Xét nghiệm</b>			
Thường gặp	Sút cân		Tăng aspartate aminotransferase, giảm phân suất tổng máu, tăng creatinin máu, tăng alanin 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 thuật ngữ ưu tiên về biến cố bất lợi ở mọi mức độ nghiêm trọng với một tỷ lệ tổng thể  $\geq 5\%$  (xem các biến cố bất lợi được liệt kê ở cột thứ nhất).

#### Chương trình ung thư Kaposi liên quan đến AIDS

Các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS được điều trị liều 20 mg/m<sup>2</sup> với doxorubicin dạng liposome cho thấy suy tủy là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất có 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 ngừng liều hoặc trì hoãn điều trị. Tạm thời ngừng điều trị bằng doxorubicin dạng liposome trên bệnh nhân có số lượng ANC < 1.000/mm<sup>3</sup> và/hoặc số lượng tiểu cầu < 50.000/mm<sup>3</sup>. Yếu tố kích thích tạo cụm dòng hạt G-CSF (hoặc GM-CSF) có thể được đưa vào điều trị đồng thời để hỗ trợ công thức máu khi ANC < 1.000/mm<sup>3</sup> trong các chu kỳ tiếp theo. Độc tính huyết học đối với các bệnh nhân ung thư buồng trứng là ít nghiêm trọng hơn trong chương trình ung thư Kaposi sau khi dùng doxorubicin dạng liposome và thường được báo cáo ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do AIDS.

Các tác dụng không mong muốn trên hô hấp thường xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng của doxorubicin dạng liposome và có thể liên quan đến nhiễm khuẩn cơ hội trong quần thể AIDS. Nhiễm

khuẩn cơ hội được quan sát thấy ở những bệnh nhân ung thư Kaposi sau khi dùng doxorubicin dạng liposome và thường xuyên được quan sát thấy ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do HIV. Nhiễm khuẩn cơ hội thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là các bệnh do *Candida*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, viêm phổi do *Pneumocystis carinii* và *Mycobacterium avium*.

**Bảng 8. Tác dụng không mong muốn quan sát thấy ở những bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS theo phân loại tần suất của CIOMS III**

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); Ít gặp ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )

<b>Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng</b>	
Thường gặp	Nhiễm nấm <i>Candida</i> miệng
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Rất thường gặp	giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm bạch cầu
Thường gặp	giảm tiểu cầu
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Thường gặp	chán ăn
<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Ít gặp	Lẫn lộn
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Thường gặp	chóng mặt
Ít gặp	dị cảm
<b>Rối loạn mắt</b>	
Thường gặp	viêm võng mạc
<b>Rối loạn mạch máu</b>	
Thường gặp	giãn mạch
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
Thường gặp	khó thở
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Rất thường gặp	buồn nôn
Thường gặp	tiêu chảy, viêm miệng, nôn, loét miệng, đau bụng, viêm lưỡi, táo bón, buồn nôn và nôn
<b>Các rối loạn về da và mô dưới da</b>	
Thường gặp	rụng tóc, phát ban
Ít gặp	Ban đỏ dị cảm lòng bàn tay-lòng bàn chân (PPE)
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</b>	
Thường gặp	suy nhược, sốt, các phản ứng cấp tính liên quan đến truyền dịch
<b>Nghiên cứu</b>	
Thường gặp	sút cân

Các tác dụng không mong muốn khác ít được quan sát thấy hơn ( $< 5\%$ ) bao gồm các phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ. Khi lưu hành thuốc, ban bóng nước toàn thân hiếm khi được báo cáo.



Các bất thường xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng thường xảy ra ( $\geq 5\%$ ) bao gồm tăng phosphatase kiềm; AST và bilirubin mà được cho là có liên quan tới bệnh nền và không liên quan đến doxorubicin dạng liposome. Giảm haemoglobin và tiểu cầu được báo cáo với tần suất thấp 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 liên quan đến nhiễm HIV nền và không liên quan đến doxorubicin dạng liposome.

#### **Tất cả các bệnh nhân**

100 trong số 929 bệnh nhân (10,8%) có khối u rắn được mô tả là có một 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 mắt, hạ huyết áp, giãn mạch, 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, đỏ mề hôi, phản ứng tại chỗ tiêm và tương tác thuốc. Việc ngưng điều trị vĩnh viễn đã được báo cáo không thường xuyên ở 2% bệnh nhân. Một tỷ lệ tương ứng của phản ứng do tiêm truyền (12,4%) và ngưng điều trị (1,5%) đã được báo cáo trong chương trình chống ung thư vú. Ở những bệnh nhân đa u tùy sử dụng doxorubicin dạng liposome kết hợp với bortezomib, các phản ứng liên quan đến tiêm truyền đã được báo cáo với tỷ lệ 3%. Ở những bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS, các phản ứng liên quan đến tiêm truyền, được đặc trưng bởi đỏ bừng, khó thở, phù mắt, đau đầu, ớn lạnh, đau lưng, đau thắt ngực và cổ họng và/hoặc hạ huyết áp xảy ra với tỉ lệ từ 5 % đến 10%. Rất hiếm khi co giật được báo cáo có liên quan đến phản ứng do tiêm truyền. Ở tất cả các bệnh nhân, các phản ứng liên quan đến tiêm truyền báo cáo chủ yếu trong lần truyền đầu tiên. Tạm thời ngừng truyền thuốc thông thường sẽ giải quyết được các triệu chứng này mà không cần điều trị thêm. Ở hầu hết các bệnh nhân, điều trị bằng doxorubicin dạng liposome có thể được 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 xảy ra 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 những bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome. Tình trạng viêm miệng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được truyền liên tục doxorubicin hydrochloride thông thường và thường được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng doxorubicin dạng liposome. Điều này không ảnh hưởng tới việc các bệnh nhân hoàn thành trị liệu và không có sự hiệu chỉnh liều nào được yêu cầu, trừ khi viêm miệng ảnh hưởng đến khả năng ăn uống của bệnh nhân. Trong trường hợp này, khoảng cách dùng liều có thể kéo dài 1-2 tuần hoặc giảm liều.

Tỷ lệ suy tim sung huyết tăng được báo cáo có liên quan đến điều trị doxorubicin với liều tích lũy  $> 450 \text{ mg/m}^2$  hoặc ở mức liều thấp hơn đối với những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ trên tim. Sinh thiết cơ tim trên 9 trong số mười bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS nhận được liều tích lũy doxorubicin dạng liposome cao hơn  $460 \text{ mg/m}^2$  cho thấy không có bằng chứng của bệnh cơ tim do anthracyclin. Liều doxorubicin dạng liposome dành cho bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS là  $20 \text{ mg/m}^2$  mỗi hai đến ba tuần. Liều tích lũy mà tại đó độc tính trên tim sẽ trở thành mối quan tâm đối với những bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS ( $> 400 \text{ mg/m}^2$ ) sẽ cần nhiều hơn 20 đợt trị liệu với doxorubicin dạng liposome trong vòng 40-60 tuần.

Ngoài ra, sinh thiết cơ tim đã được thực hiện ở 8 bệnh nhân có khối u rắn với liều anthracyclin tích lũy từ  $509 \text{ mg/m}^2$ – $1,680 \text{ mg/m}^2$ . Khoảng độc tính tim Billingham được báo cáo từ 0-1,5. Các điểm số này tương ứng với không có độc tính trên tim hoặc độc tính trên tim nhẹ.

Trong nghiên cứu then chốt giai đoạn III có kiểm soát so với doxorubicin, 58/509 (11,4%) đối tượng được phân chia ngẫu nhiên (10 bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome với liều  $50 \text{ mg/m}^2$  mỗi 4 tuần so với 48 bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin với liều là  $60 \text{ mg/m}^2$  mỗi 3 tuần) đáp ứng các tiêu chí xác định trong đề cương cho độc tính tim trong thời gian điều trị và/hoặc theo dõi. Độc tính trên tim được định nghĩa là giảm 20 điểm hoặc nhiều hơn so với giá trị ban đầu nếu giá trị phân suất tổng 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 giá trị bình thường). Không ai trong số 10 đối tượng dùng doxorubicin dạng liposome có độc tính trên tim theo tiêu chí LVEF báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết. Ngược lại, 10 trong số 48 đối tượng dùng doxorubicin có độc tính trên tim theo tiêu chí LVEF báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng của 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<sup>2</sup>/ chu kỳ với các liều anthracyclin tích lũy lên đến 1.532 mg/m<sup>2</sup>, tỷ lệ xảy ra suy chức năng tim có ý nghĩa lâm sàng thấp. Trong số 418 bệnh nhân được điều trị với doxorubicin dạng liposome 50 mg/m<sup>2</sup>/ chu kỳ, và có một chỉ số phân suất tổng máu thất trái ban đầu (LVEF) và ít nhất một phép đo theo dõi được đánh giá bằng chụp MUGA, 88 bệnh nhân đã có một liều anthracyclin tích lũy > 400 mg/m<sup>2</sup>, là nồng độ liên quan đến tăng nguy cơ độc tính tim mạch với doxorubicin thông thường. Chỉ có 13 trong số 88 bệnh nhân (15%) này có ít nhất một thay đổi LVEF có ý nghĩa lâm sàng, được định nghĩa là một giá trị LVEF dưới 45% hoặc giảm ít nhất 20 điểm so với ban đầu. Hơn nữa, chỉ có 1 bệnh nhân (liều anthracyclin tích lũy là 944 mg/m<sup>2</sup>), ngừng điều trị do các triệu chứng lâm sàng của suy tim sung huyết.

Cũng như các thuốc chống ung thư làm tổn thương ADN khác, ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ phát và hội chứng loạn sản tủy đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp với doxorubicin. Do đó, bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị bằng doxorubicin cần được giám sát về mặt huyết học.

Mặc dù tình trạng hoại tử cục bộ sau thoát mạch rất hiếm khi được báo cáo, doxorubicin được coi là một chất gây kích ứng. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng sử dụng doxorubicin hydrochloride dạng liposome giúp giảm khả năng tổn thương do thoát mạch. Nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng của thoát mạch xảy ra (ví dụ như đau nhói, ban đỏ) ngừng ngay việc truyền dịch và bắt đầu lại ở một tĩnh mạch khác. Chườm nước đá cục ở nơi thoát mạch khoảng 30 phút có thể hữu ích trong việc giảm bớt các phản ứng cục bộ. Không được dùng doxorubicin dạng liposome theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

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

#### Kinh nghiệm dùng thuốc khi lưu hành

Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trong quá trình thuốc khi lưu hành trong phác đồ điều trị với doxorubicin dạng liposome được mô tả trong **Bảng 9**. Tần suất được cung cấp theo quy ước sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp ( $\geq 1/100$  và  $< 1/10$ ); Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  và  $< 1/100$ ); Hiếm ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ) bao gồm các báo cáo riêng lẻ.

**Bảng 9. Các phản ứng bất lợi do thuốc được báo cáo trong quá trình thuốc khi lưu hành với doxorubicin dạng liposome**

Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả các nang và polyp)	
Rất hiếm gặp	Khối u miệng thứ phát <sup>1</sup>
Rối loạn mạch máu	
Ít gặp	huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch, bao gồm cả viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc động mạch phổi
Các rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	ban đỏ da dạng, hội chứng <i>Stevens Johnson</i> và hoại tử biểu bì nhiễm độc

<sup>1</sup> 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<sup>2</sup>.

**Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc**

#### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

#### ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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



Mã ATC: L01DB01

### **Cơ chế tác dụng**

Thành phần hoạt chất của Doxlox là doxorubicin hydrochloride dạng liposome, một kháng sinh nhóm anthracyclin gây độc tế bào thu được từ chủng *Streptomyces peucetius var. caesius*. Cơ chế chính xác của hoạt tính chống ung thư của doxorubicin hiện vẫn chưa được biết. Người ta tin rằng sự ức chế ADN, ARN và quá trình tổng hợp protein chịu trách nhiệm cho phần lớn các tác động gây độc tế bào. Đây có lẽ là kết quả của việc gắn nhóm anthracyclin giữa các cặp base liền kề của chuỗi xoắn kép ADN và như vậy ngăn việc tháo xoắn cần thiết cho quá trình sao chép.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Doxlox là một công thức chứa liposome được pegylate hóa của doxorubicin hydrochloride. Các liposome pegylate hóa có chứa các phân đoạn chất trùng hợp methoxypolyethylen glycol (MPEG) ưa nước ghép lại với nhau ở bề mặt. Các nhóm MPEG tuyến tính này mở rộng từ bề mặt của liposome tạo ra một lớp phủ bảo vệ làm giảm sự tương tác giữa màng đôi lipid và các thành phần trong huyết tương. Điều này cho phép các liposome doxorubicin lưu thông trong dòng máu trong những khoảng thời gian kéo dài. Các liposome pegylate hóa đủ nhỏ (đường kính trung bình khoảng 100 nm) để đi qua nguyên vẹn (thoát ra khỏi lòng mạch) thông qua các mạch máu có khiếm khuyết cung cấp máu nuôi các khối u. Bằng chứng về sự thâm nhập của các liposome pegylate hóa từ các mạch máu và sự xâm nhập cũng như tích tụ của chúng trong các khối u đã được quan sát ở chuột nhắt có các khối u ung thư biểu mô đại tràng C-26 và ở chuột nhắt chuyển gen có các tổn thương giống sarcoma của Kaposi. Các liposome pegylate hóa cũng tính thấm lipid thấp và hệ thống đệm chứa nước nội bộ kết hợp với nhau để giữ doxorubicin hydrochloride nằm gọn trong liposome trong thời gian cư trú của liposome trong tuần hoàn.

Dược động học của doxorubicin hydrochloride dạng liposome trong huyết tương ở người khác biệt rõ rệt với dược động học được báo cáo trong các tài liệu y văn về các chế phẩm doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn. Ở liều thấp ( $10 \text{ mg/m}^2$ – $20 \text{ mg/m}^2$ ) doxorubicin dạng liposome cho thấy dược động học tuyến tính. Trong khoảng liều  $10 \text{ mg/m}^2$ – $60 \text{ mg/m}^2$  doxorubicin dạng liposome thể hiện dược động học không tuyến tính. Doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn thể hiện sự phân bố mô rộng (thể tích phân bố: 700 đến  $1.100 \text{ lít/m}^2$ ) và độ thanh thải nhanh (24 đến  $73 \text{ lít/giờ/m}^2$ ). 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 liposome được thoát mạch và nhập vào khoang mô.

Ở các liều tương đương, nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong AUC của doxorubicin dạng liposome đại diện cho doxorubicin hydrochlorid dạng liposome được pegylate hóa (có chứa 90% đến 95% doxorubicin) cao hơn đáng kể so với các chế phẩm doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn.

Doxorubicin dạng liposome không nên được sử dụng theo cách hoán đổi với các công thức khác có chứa doxorubicin hydrochloride.

### **Tính chất dược động học quần thể**

Dược động học của doxorubicin dạng liposome đã được đánh giá ở 120 bệnh nhân từ 10 nghiên cứu lâm sàng khác nhau sử dụng phương pháp tiếp cận dược động học quần thể. Dược động học của doxorubicin dạng liposome trong khoảng liều từ  $10 \text{ mg/m}^2$  đến  $60 \text{ mg/m}^2$  được mô tả tốt nhất bằng một mô hình phi tuyến tính hai khoang với đầu vào bậc 0 và thải trừ theo Michaelis-Menten. Độ thanh thải nội tại trung bình của doxorubicin là  $0,030 \text{ lít/giờ/m}^2$  (khoảng  $0,008$  đến  $0,152 \text{ lít/giờ/m}^2$ ) và thể tích phân bố giả thiết trung bình là  $1,93 \text{ lít/m}^2$  (khoảng  $0,96$ – $3,85 \text{ lít/m}^2$ ) 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 18 bệnh nhân ung thư vú tương tự như dược động học được xác định ở nhóm dân số lớn hơn gồm 120 bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác nhau. Độ thanh thải nội tại trung bình là  $0,016 \text{ lít/giờ/m}^2$  (khoảng  $0,008$ – $0,027 \text{ lít/giờ/m}^2$ ), thể tích phân bố giả thiết trung bình là  $1,46 \text{ lít/m}^2$  (khoảng  $1,10$ – $1,64 \text{ lít/m}^2$ ). 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 11 bệnh nhân ung thư buồng trứng tương tự như dược động học được xác định ở nhóm dân số lớn hơn gồm 120 bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác nhau. Độ thanh thải nội tại trung bình là 0,021 lít/giờ/m<sup>2</sup> (phạm vi từ 0,009-0,041 lít/giờ/m<sup>2</sup>), thể tích phân bố giả thiết trung bình là 1,95 lít/m<sup>2</sup> (khoảng 1,67-2,40 lít/m<sup>2</sup>). Thời gian bán thải biểu kiến trung bình là 75,0 giờ (khoảng 36,1-125 giờ).

#### **Bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS**

Tính chất dược động học của doxorubicin dạng liposome đã được đánh giá ở 23 bệnh nhân ung thư Kaposi sử dụng liều duy nhất 20 mg/m<sup>2</sup> được dùng trong một lần truyền tĩnh mạch 30 phút. Các thông số dược động học của doxorubicin dạng liposome (chủ yếu được đại diện bởi doxorubicin hydrochloride dạng liposome pegylate hóa và nồng độ doxorubicin hydrochloride thấp chưa được nang hóa) được báo cáo sau liều 20 mg/m<sup>2</sup> được trình bày trong **Bảng 10**.

**Bảng 10. Các thông số dược động học ở những bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS được điều trị bằng doxorubicin dạng liposome**

	Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn
Thông số	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)
Nồng độ trong huyết tương tối đa* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Độ thanh thải qua huyết tương (lít/giờ/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Thể tích phân bố (lít/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
Diện tích dưới đường cong AUC (µg/ml•giờ)	590,00 ± 58,7
Thời gian bán thải λ <sub>1</sub> (giờ)	5,2 ± 1,4
Thời gian bán thải λ <sub>2</sub> (giờ)	55,0 ± 4,8

\* Được đo tại thời điểm kết thúc một lần tiêm truyền trong 30 phút

#### **ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 lọ x 25 ml.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Không đông lạnh. Để lọ thuốc trong hộp carton đến khi sử dụng.

#### **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

*\*Không dùng thuốc hết hạn sử dụng.*

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn cơ sở

#### **TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT**

##### **NATCO PHARMA LIMITED**

Pharma Division, Kothur (CT)(V), Kothur (M), Rangareddy (Dist.),

Pin code 509228, Telangana, India.