

VEPAXEL

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tâm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi ml chứa

Thành phần hoạt chất: Paclitaxel... 6 mg

Thành phần tá dược: Polyoxy 35 castor oil, dehydrated alcohol.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc pha truyền

Mô tả đặc điểm thuốc: Dung dịch trong suốt từ không màu đến màu vàng nhạt

3. CHỈ ĐỊNH

Ung thư buồng trứng:

Điều trị hóa trị đầu tay cho ung thư buồng trứng, paclitaxel được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân bị bệnh tiến triển hoặc tồn lưu tế bào ác tính (> 1cm) sau thủ thuật phẫu thuật ban đầu, kết hợp với cisplatin,

Trong điều trị hóa trị thay thế của ung thư buồng trứng, paclitaxel được chỉ định điều trị ung thư di căn buồng trứng sau khi phác đồ điều trị bằng các thuốc platinum thất bại.

Ung thư vú:

Trong điều trị hỗ trợ, paclitaxel được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân ung thư vú hạch dương tính sau khi trị liệu bằng anthracycline và cyclophosphamide (AC). Điều trị hỗ trợ bằng paclitaxel nên được coi là một phương án thay thế cho trị liệu AC mở rộng.

Paclitaxel được chỉ định điều trị ban đầu cho ung thư vú tiến triển cục bộ hoặc di căn, kết hợp với anthracycline ở bệnh nhân thích hợp với điều trị anthracycline, hoặc kết hợp với trastuzumab, ở bệnh nhân có thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 ở người (HER- 2) ở cấp 3+ được xác định bởi hóa mô miễn dịch và không thích hợp với anthracycline.

Như tác nhân điều trị đơn độc, chỉ định điều trị ung thư vú di căn ở bệnh nhân không đáp ứng với điều trị tiêu chuẩn bằng anthracycline hoặc không thích hợp với điều trị bằng anthracycline.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển (NSCLC):

Paclitaxel, kết hợp với cisplatin, được chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở bệnh nhân không có khả năng can thiệp phẫu thuật và/hoặc xạ trị.

Sarcoma Kaposi (KS) liên quan đến AIDS:

Paclitaxel được chỉ định điều trị bệnh nhân bị Sarcoma Kaposi liên quan đến AIDS tiến triển đã thất bại trong điều trị bằng liposome anthracycline trước đó.

Có ít dữ liệu về hiệu quả hỗ trợ chỉ định này; tóm tắt các nghiên cứu liên quan được trình bày trong Đặc tính dược lực học

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Các thuốc cần sử dụng trước khi hóa trị: Tất cả các bệnh nhân phải được cho dùng các thuốc bao gồm các corticosteroid, thuốc kháng histamine và chất đối kháng thụ thể H₁; trước khi cho dùng paclitaxel, để phòng ngừa các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Các thuốc cần uống trước khi hóa trị có thể bao gồm:

Liệu trình các thuốc cần sử dụng trước khi hóa trị

Thuốc cần dùng	Liều dùng	Thời gian sử dụng trước khi dùng paclitaxel
Dexamethasone	20 mg đường uống* hoặc IV**	Qua đường uống: Khoảng 12 và 6 giờ Tiêm truyền qua tĩnh mạch: 30 – 60 phút
Diphenhydramine ***	50 mg IV	30 đến 60 phút
Cimetidine hoặc Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 đến 60 phút

* 8-20 mg cho bệnh nhân KS

** tiêm truyền qua tĩnh mạch

*** hoặc một thuốc kháng histamine tương đương như chlorpheniramine 10 mg tiêm mạch 30 đến 60 phút trước khi dùng paclitaxel.

Paclitaxel nên được cho qua bộ lọc trong dây truyền với màng vi xốp $\leq 0,22$ micron

Do khả năng thoát mạch của thuốc, nên theo dõi chặt chẽ vị trí tiêm truyền để xem có thoát mạch trong khi truyền thuốc.

Điều trị đầu tay cho ung thư buồng trứng:

Mặc dù phác đồ thuốc thay thế cho paclitaxel hiện được nghiên cứu, liệu pháp kết hợp paclitaxel và cisplatin được khuyến cáo sử dụng.

Tùy thuộc vào thời gian tiêm truyền, hai liều dùng khác nhau được khuyến cáo cho điều trị bằng paclitaxel: 175 mg/m² paclitaxel tiêm truyền tĩnh mạch trong ba giờ sau đó là 75 mg/m² cisplatin và đợt điều trị tiếp theo được nhắc lại sau 3 tuần, hoặc 135 mg/m² paclitaxel tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian 24 giờ sau đó là 75 mg/m² cisplatin và đợt điều trị tiếp theo được nhắc lại sau 3 tuần.

Điều trị thay thế cho ung thư buồng trứng:

Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² được cho dùng trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt.

Hóa trị hỗ trợ cho ung thư vú:

Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² được cho dùng trong 3 giờ trong 4 đợt, 3 tuần một đợt, sau trị liệu AC.

Hóa trị đầu tay cho ung thư vú:

Khi dùng kết hợp với doxorubicin (50 mg/m²), paclitaxel nên được dùng 24 giờ sau khi dùng doxorubicin. Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 220 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt. Khi dùng kết hợp với trastuzumab, liều khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt. Tiêm truyền paclitaxel có thể bắt đầu vào ngày tiếp theo sau liều trastuzumab đầu tiên hoặc ngay sau các liều trastuzumab tiếp theo nếu liều trastuzumab trước đó được dung nạp tốt.

Hóa trị thay thế cho ung thư vú:

Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² được cho dùng trong 3 giờ, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển:

Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 175 mg/m² dùng trong 3 giờ sau đó là 80 mg/m² cisplatin, với khoảng cách 3 tuần giữa các đợt.

Điều trị KS liên quan đến AIDS:

Liều dùng khuyến cáo cho paclitaxel là 100 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 3 giờ mỗi hai tuần.

Điều chỉnh liều dùng:

Các liều paclitaxel tiếp theo nên được dùng theo khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Không nên cho dùng tiếp paclitaxel cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($\geq 1 \times 10^9/L$ với bệnh nhân KS) và số lượng tiểu cầu là $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 75 \times 10^9/L$ với bệnh nhân KS).

Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (số lượng bạch cầu trung tính $<0,5 \times 10^9/L$ trong tối thiểu 7 ngày) hoặc bệnh thần kinh ngoại biên nặng, nên giảm liều 20% cho các đợt tiếp theo (25% với bệnh nhân KS).

Bệnh nhân suy gan:

Chưa có đầy đủ nghiên cứu về điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Không nên dùng paclitaxel cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Dùng ở trẻ em:

Không khuyến cáo dùng paclitaxel ở trẻ em dưới 18 tuổi do không có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Cách dùng

Phải thận trọng trước khi thao tác hoặc tiêm truyền thuốc.

Dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền phải được pha loãng trước khi dùng và chỉ được dùng qua đường tĩnh mạch.

Dung dịch hoàn nguyên

Các dung dịch dùng cho hoàn nguyên nên được sử dụng ngay sau khi chuẩn bị. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian lưu trữ và điều kiện sử dụng trước khi sử dụng thuộc về trách nhiệm của người pha chế. Tuy nhiên, độ ổn định hóa học và vật lý của dung dịch hoàn nguyên đã được chứng minh là trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng đối với dung dịch natri clorid 0,9%; dextrose 5%; dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,9%, hoặc dextrose 5% trong dung dịch Ringer's, pha cho đến nồng độ cuối cùng là từ 0,3 đến 1,2 mg/mL.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng paclitaxel ở bệnh nhân có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với paclitaxel macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil) hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Paclitaxel bị chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

Không dùng paclitaxel ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính ban đầu $<1,5 \times 10^9/L$ ($<1 \times 10^9/L$ với bệnh nhân KS) hoặc tiểu cầu ban đầu $<100 \times 10^9/L$ ($<75 \times 10^9/L$ với bệnh nhân KS)

Chống chỉ định paclitaxel ở bệnh nhân KS đồng thời bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, không kiểm soát. Bệnh nhân suy gan nặng không được điều trị bằng paclitaxel.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Paclitaxel nên được dùng dưới sự giám sát của nhân viên y tế có kinh nghiệm trong việc sử dụng các chất hóa trị ung thư. Do các phản ứng quá mẫn nặng có thể xảy ra, nên có sẵn các thiết bị hỗ trợ thích hợp.

Do khả năng thoát mạch của thuốc, nên theo dõi chặt chẽ vị trí tiêm truyền để xem có khả năng thoát mạch trong khi truyền thuốc.

Bệnh nhân phải được dùng corticosteroid, thuốc kháng histamine và chất đối kháng H_2 trước khi điều trị với paclitaxel.

Paclitaxel nên được dùng trước cisplatin khi sử dụng kết hợp.

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, với đặc trưng là khó thở và hạ huyết áp cần điều trị, phù mạch, mày đay toàn thân đã xảy ra ở $<1\%$ bệnh nhân dùng paclitaxel sau khi đã dùng thuốc uống trước thích đáng. Những phản ứng này có lẽ do histamine gây ra. Trong trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phải ngừng lập tức tiêm truyền paclitaxel, phải bắt đầu điều trị triệu chứng và không được cho bệnh nhân dùng lại paclitaxel. Macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil), là một tá dược trong thuốc có thể gây ra các phản ứng này.

Úc chế tủy xương, chủ yếu làm giảm bạch cầu trung tính, là độc tính giới hạn liều dùng. Nên thường xuyên theo dõi công thức máu. Không được tái điều trị cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($\geq 1 \times 10^9/L$ với bệnh nhân KS) và số lượng tiểu cầu phục hồi về $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 75 \times 10^9/L$ với bệnh nhân KS). Trong nghiên cứu lâm sàng KS, đa số các bệnh nhân được dùng kích thích tố bạch cầu hạt (G-CSF).

Bất thường dẫn truyền tim nghiêm trọng, hiếm khi được báo cáo khi sử dụng paclitaxel đơn đơn trị. Nếu bệnh nhân phát sinh những bất thường dẫn truyền đáng kể trong khi sử dụng paclitaxel, phải tiến hành điều trị thích hợp và theo dõi tim liên tục trong đợt điều trị tiếp theo bằng paclitaxel.

Đã quan sát thấy hạ huyết áp, tăng huyết áp, và nhịp tim chậm trong khi dùng paclitaxel; bệnh nhân thường không có triệu chứng và không cần phải điều trị. Nên thường xuyên theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, đặc biệt là trong giờ đầu tiên trong khi tiêm truyền paclitaxel. Các biến cố tim mạch nghiêm trọng được quan sát thấy thường xuyên hơn ở bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ so với người bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Một trường hợp suy tim duy nhất được ghi nhận liên quan đến paclitaxel trong nghiên cứu lâm sàng AIDS-KS.

Cần chú ý theo dõi chức năng tim khi paclitaxel được dùng kết hợp với doxorubicin hoặc trastuzumab để điều trị ban đầu ung thư vú di căn. Khi bệnh nhân có thể được điều trị bằng paclitaxel kết hợp với các thuốc này, họ phải được kiểm tra tim ban đầu bao gồm bệnh sử, khám sức khỏe, điện tâm đồ (ECG), siêu âm tim, và/hoặc chụp chất nhuộm đa công (MUGA). Chức năng tim cần được theo dõi thêm trong quá trình điều trị (ví dụ mỗi ba tháng). Việc theo dõi này có thể giúp phát hiện bệnh nhân phát sinh các rối loạn chức năng tim và bác sĩ điều trị cần thận trọng trong việc đánh giá liều tích lũy (mg/m^2) của anthracycline đã sử dụng khi đưa ra các quyết định dựa trên tần suất thăm định chức năng tâm thất. Khi kiểm tra cho thấy việc suy giảm chức năng tim, ngay cả khi không có triệu chứng, thì bác sĩ điều trị nên thận trọng đánh giá những lợi ích lâm sàng của việc tiếp tục điều trị so với khả năng nguy hại cho tim, bao gồm các tổn thương có thể không phục hồi được. Nếu tiếp tục điều trị thì phải theo dõi chức năng tim thường xuyên hơn (ví dụ mỗi 1-2 chu kỳ). Để biết thêm chi tiết nên tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của trastuzumab hoặc doxorubicin.

Bệnh thần kinh ngoại biên:

Thường xuyên xuất hiện bệnh dây thần kinh ngoại biên; hiếm khi phát triển các triệu chứng nghiêm trọng. Trong các trường hợp nghiêm trọng, nên giảm liều 20% (25% với bệnh nhân KS) cho tất cả các đợt điều trị bằng paclitaxel tiếp theo. Ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, dùng paclitaxel kết hợp với cisplatin dẫn đến tỷ lệ nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng cao hơn so với khi dùng paclitaxel đơn trị. Ở bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị đầu tay, paclitaxel được tiêm truyền trong 3 giờ kết hợp với cisplatin dẫn đến tỷ lệ nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng cao hơn so với khi dùng kết hợp cyclophosphamide và cisplatin.

Suy chức năng gan:

Bệnh nhân suy gan có thể có nguy cơ nhiễm độc cao hơn, đặc biệt là suy tủy độ III-IV. Không có bằng chứng cho thấy độc tính của paclitaxel tăng lên khi tiêm truyền trong 3 giờ ở bệnh nhân có chức năng gan bất thường ở mức nhẹ. Không có dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân bị ứ mật nặng. Khi paclitaxel được tiêm truyền lâu hơn, có thể thấy tăng suy tủy ở bệnh nhân bị suy gan từ vừa đến nặng. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ để xem có phát triển suy tủy sâu không. Chưa có đầy đủ nghiên cứu về điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Không nên dùng paclitaxel cho bệnh nhân bị suy gan nặng.

Ethanol:

Thuốc này có chứa ethanol 49,7% thể tích (rượu), nghĩa là lên đến 21 g mỗi liều trung bình, tương đương với 740 mL bia 3,5 độ, 190 mL rượu 14 độ mỗi liều. Điều này có thể gây hại cho bệnh nhân bị nghiện rượu. Cũng cần tính đến điều này khi xem xét dùng thuốc này ở trẻ em và các nhóm có nguy cơ cao như những người bị bệnh gan hoặc bệnh động kinh. Lượng rượu trong thuốc này có thể làm thay đổi tác dụng của các loại thuốc khác.

Nội động mạch:

Nên đặc biệt thận trọng để tránh cho dùng paclitaxel nội động mạch. Trong các nghiên cứu trên động vật đánh giá khả năng dung nạp cục bộ, phản ứng mô nghiêm trọng xảy ra sau khi tiêm nội động mạch.

Viêm đại tràng giả mạc cũng hiếm khi được báo cáo, bao gồm các trường hợp bệnh nhân không được điều trị kháng sinh đồng thời. Phản ứng này cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt các trường hợp tiêu chảy nặng hay kéo dài xảy ra trong hoặc ngay sau khi điều trị bằng paclitaxel.

Kết hợp xạ trị phổi và điều trị bằng paclitaxel (không phân biệt thứ tự điều trị) có thể thúc đẩy phát triển viêm phổi mô kẽ.

Paclitaxel đã được chứng minh là chất gây quái thai, gây độc cho phổi và gây đột biến trong một số thử nghiệm. Do đó bệnh nhân nữ và nam trong độ tuổi sinh sản phải cần có các biện pháp tránh thai cho bản thân và/hoặc bạn tình trong khi điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi điều trị. Bệnh nhân nam nên tìm kiếm tư vấn về lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị vì có khả năng vô sinh không thể hồi phục do điều trị bằng paclitaxel.

Ở bệnh nhân KS, hiếm gặp viêm niêm mạc nghiêm trọng. Nếu phản ứng nghiêm trọng xảy ra, liều paclitaxel nên được giảm 25%.

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

Phụ nữ có thai

Paclitaxel đã được chứng minh là gây độc cho phôi và gây độc cho thai ở thỏ.

Không có dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng paclitaxel ở phụ nữ mang thai, tuy nhiên như với các thuốc gây độc tế bào khác, paclitaxel có thể gây nguy hiểm cho thai khi cho dùng ở phụ nữ mang thai.

Không nên dùng dung dịch đậm đặc pha dung dịch tiêm truyền paclitaxel 6 mg/mL trong thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của người mẹ cần thiết phải điều trị bằng paclitaxel. Phụ nữ có khả năng mang thai đang dùng paclitaxel nên được khuyến cáo tránh mang thai, và phải thông báo cho bác sĩ điều trị ngay nếu mang thai. Bệnh nhân nữ và nam trong, độ tuổi sinh đẻ, và/hoặc bạn tình của họ nên sử dụng biện pháp tránh thai trong ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng paclitaxel.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu paclitaxel có bài tiết vào sữa hay không. Paclitaxel bị chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú. Nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng paclitaxel.

Khả năng sinh sản

Paclitaxel đã được chứng minh là làm giảm khả năng sinh sản ở chuột cống.

Bệnh nhân nam nên tìm kiếm tư vấn về lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị bằng paclitaxel vì có khả năng vô sinh.

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

Thuốc này có chứa alcohol, do đó có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Hiếm khi quan sát thấy một số các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh, tâm thần và các rối loạn tai mắt như lú lẫn, giảm thính lực, ù tai... Do đó, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác:

Độ thanh thải của paclitaxel không bị ảnh hưởng bởi thuốc dùng trước cimetidine.

Cisplatin:

Paclitaxel được khuyến cáo dùng trước cisplatin. Khi được dùng trước cisplatin, dữ liệu an toàn của paclitaxel nhất quán với dữ liệu an toàn được báo cáo khi dùng đơn độc. Việc dùng paclitaxel sau điều trị bằng cisplatin dẫn đến suy tủy nặng hơn và giảm khoảng 20% độ thanh thải paclitaxel. Bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel và cisplatin có thể bị tăng nguy cơ suy thận so với khi chỉ dùng cisplatin trong ung thư phụ khoa.

Doxorubicin: Trong điều trị ban đầu cho ung thư vú di căn, paclitaxel nên được dùng 24 giờ sau doxorubicin do việc thải trừ doxorubicin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của doxorubicin có thể bị giảm khi dùng paclitaxel và doxorubicin với khoảng cách thời gian ngắn hơn.

Các thuốc được chuyển hóa ở gan:

Chuyển hóa paclitaxel được xúc tác, một phần, bởi các isoenzyme cytochrome P450 CYP2C8 và CYP3A4. Do đó, khi chưa có một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được động học, nên thận trọng khi dùng paclitaxel đồng thời với các loại thuốc đã biết là ức chế CYP2C8 hoặc CYP3A4

(ví dụ như ketoconazole và các thuốc diệt nấm imidazol khác, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, và nelfinavir) vì độc tính của paclitaxel có thể tăng lên do nồng độ paclitaxel cao hơn. Không khuyến cáo cho việc dùng paclitaxel kết hợp với các loại thuốc đã biết là hoạt hóa CYP2C8 hoặc CYP3A4 (ví dụ như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, efavirenz, nevirapine) vì hiệu quả có thể kém hơn do nồng độ paclitaxel thấp hơn.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân KS đang dùng nhiều loại thuốc đồng thời cho thấy độ thanh thải toàn thân của paclitaxel thấp hơn đáng kể khi có nelfinavir và ritonavir, nhưng không phải như vậy với indinavir. Không có đủ các thông tin về tương tác với các thuốc ức chế protease khác. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời paclitaxel ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế protease.

Khả năng tương thích

Trong quá trình pha loãng dung dịch cô đặc để tiêm truyền, kim phân liều hoặc các thiết bị tương tự với ống chọc dò không nên được sử dụng với lọ paclitaxel vì chúng có thể làm cho nắp lọ bị vỡ dẫn đến mất tính vô khuẩn thống nhất của dung dịch.

Trước khi tiêm truyền, paclitaxel phải được pha loãng thành dung dịch đã sẵn sàng để truyền (0,3 đến 1,2 mg/mL) bằng kỹ thuật vô trùng với một trong các dung dịch sau:

- Dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm truyền,
- Dung dịch glucose 5% pha tiêm truyền,
- Dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9% pha tiêm truyền,
- Dung dịch Ringer chứa 5% glucose.

Sau khi pha loãng, dịch truyền sẵn sàng chỉ sử dụng một lần.

Bảo quản dung dịch truyền sẵn sàng sử dụng xem phần *Dung dịch hoàn nguyên*

Việc tiêm truyền dung dịch pha sẵn nên được kiểm tra bằng mắt để phát hiện các hạt nhỏ và sự đổi màu.

Trong pha chế, các dung dịch có thể xuất hiện mờ đục, được quy cho công thức của chất dẫn, và không được loại bỏ bằng cách lọc. Tuy nhiên sự mờ đục này không ảnh hưởng đến hiệu lực của sản phẩm. Dung dịch pha truyền dịch nên được truyền thông qua bộ lọc màng xốp (in-line filter) với màng vi mô không lớn hơn 0,22 micron. Không có ghi nhận tổn thất đáng kể nào về tiềm lực thuốc sau khi thực hiện thí nghiệm mô phỏng tiêm truyền I.V. thông qua ống chứa bộ lọc màng xốp (0,22 micron).

Đã có một số báo cáo về kết tủa trong khi truyền paclitaxel, với lượng tủa thường diễn ra vào thời gian cuối của một đợt truyền 24 giờ. Để giảm nguy cơ kết tủa, nên sử dụng paclitaxel càng sớm càng tốt sau khi pha loãng và tránh rung lắc hoặc gây xáo trộn thuốc quá mức. Dung dịch tiêm truyền nên được kiểm tra thường xuyên trong quá trình tiêm truyền và nên ngừng truyền nếu có kết tủa.

Để giảm thiểu việc bệnh nhân bị phơi nhiễm DEHP – có thể xảy ra khi mà thuốc được lọc từ túi truyền, bộ dụng cụ y tế hoặc các dụng cụ y tế khác làm nhựa PVC; các dung dịch paclitaxel pha loãng nên được lưu trữ trong các chai không phải PVC (thủy tinh, polypropylen) hoặc túi nhựa (polypropylen, polyolefin) và thuốc được truyền thông qua bộ truyền dẫn có lót polyetylen. Việc sử dụng các thiết bị lọc kết hợp ống nhựa PVC đầu vào ngắn và/hoặc đầu ra đã không dẫn đến sự rò rỉ đáng kể của DEHP.

Tương kỵ

Dầu thầu dầu polyoxyl có thể dẫn đến di- (2-ethylhexyl) phthalate [DEHP] rò rỉ từ các thùng chứa polyvinyl clorua dẻo (PVC), ở mức độ tăng theo thời gian và nồng độ. Do đó, công tác pha chế, lưu trữ và tiêm truyền paclitaxel phải được tiến hành với các dụng cụ không phải PVC như kính, polypropylen, hoặc polyolefin.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trừ khi có lưu ý khác, thảo luận sau đây đề cập đến cơ sở dữ liệu an toàn tổng thể của 812 bệnh nhân có khối u rắn được điều trị bằng paclitaxel đơn độc trong các nghiên cứu lâm sàng. Do nhóm bệnh nhân KS là rất đặc thù, báo cáo dựa trên một nghiên cứu lâm sàng với 107 bệnh nhân KS được trình bày ở cuối phần này.

Tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn, trừ trường hợp được đề cập đến, nói chung là tương tự giữa các bệnh nhân đang dùng paclitaxel để điều trị ung thư buồng trứng, ung thư vú hoặc ung thư phổi không tế bào nhỏ. Không có độc tính được quan sát nào bị ảnh hưởng rõ ràng bởi tuổi tác

Tác dụng không mong muốn đáng kể thường xuyên gặp nhất là **ức chế tủy xương**. Giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng ($<0.5 \times 10^9/L$) xảy ra ở 28% bệnh nhân, nhưng không liên quan đến các cơn sốt. Chỉ 1% bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng ≥ 7 ngày. Giảm tiểu cầu được báo cáo ở 11% bệnh nhân. Ba phần trăm bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp nhất $<50 \times 10^9/L$ ít nhất một lần trong khi nghiên cứu. Quan sát thấy thiếu máu ở 64% bệnh nhân, nhưng chỉ thấy thiếu máu nghiêm trọng ($Hb < 8.1 \text{ g/dL}$) ở 6% bệnh nhân. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của bệnh thiếu máu có liên quan đến tình trạng haemoglobin ban đầu.

Độc tính thần kinh, chủ yếu là **bệnh thần kinh ngoại vi**, có vẻ thường gặp và nặng hơn khi tiêm truyền 175 mg/m^2 paclitaxel trong 3 giờ (85% độc thần kinh, 15% nặng) so với truyền tĩnh mạch 135 mg/m^2 trong 24 giờ (25% bị bệnh thần kinh ngoại vi, 3% nặng) trong phối hợp với cisplatin. Ở bệnh nhân *Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ* (NSCLC) và bệnh nhân ung thư buồng trứng điều trị paclitaxel trong 3 giờ sau đó dùng cisplatin, tỉ lệ độc tính thần kinh nặng tăng lên rõ rệt. Bệnh thần kinh ngoại vi có thể xảy ra sau đợt điều trị đầu tiên và có thể nặng hơn khi tiếp tục dùng paclitaxel. Bệnh thần kinh ngoại vi là nguyên nhân ngừng sử dụng paclitaxel trong một số ít trường hợp. Các triệu chứng về cảm giác thường được cải thiện và hồi phục trong vòng một vài tháng sau khi ngừng điều trị paclitaxel. Các bệnh thần kinh có từ trước do các liệu pháp điều trị trước đó không phải là một chống chỉ định của liệu pháp điều trị bằng paclitaxel.

Chứng đau khớp hoặc **đau cơ** ảnh hưởng đến 60% số bệnh nhân trong đó 13% bệnh nhân ở mức độ nặng.

Phản ứng quá mẫn rõ rệt và có khả năng gây tử vong (được xác định là cần thiết can thiệp điều trị hạ huyết áp, phù mạch, suy hô hấp cần can thiệp điều trị giãn phế quản, hoặc mày đay lan tỏa) xảy ra trên 2 bệnh nhân ($<1\%$). 34% bệnh nhân (17% trên tổng số các nghiên cứu) gặp các phản ứng quá mẫn nhẹ. Các phản ứng quá mẫn nhẹ, chủ yếu là đỏ bừng và phát ban, không cần can thiệp điều trị cũng như không ảnh hưởng đến việc tiếp tục duy trì điều trị với paclitaxel.

Phản ứng tại chỗ tiêm trong khi truyền tĩnh mạch có thể dẫn đến phù cục bộ, đau, ban đỏ, và cứng; hơn nữa, thoát mạch có thể gây viêm mô tế bào. Bong da và/hoặc lột da đã được báo cáo lại, đôi khi có liên quan đến hiện tượng thoát mạch. Rối loạn sắc tố cũng có thể xảy ra. Hiện tượng tái phát các phản ứng da tại một vị trí thoát mạch trước đó sau khi dùng paclitaxel ở một vị trí khác rất hiếm khi gặp. Phương pháp điều trị đặc biệt cho các phản ứng thoát mạch chưa được làm rõ.

Trong một số trường hợp, phản ứng tại vị trí tiêm khởi phát trong quá trình truyền kéo dài hoặc xuất hiện muộn sau một tuần đến 10 ngày

Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), thường đi cùng nhiễm khuẩn máu hoặc suy đa tạng, đã được báo cáo.

Rụng tóc: Rụng tóc đã được quan sát ở $>87\%$ bệnh nhân và xuất hiện đột ngột. Phần lớn các bệnh nhân rụng tóc có rụng tóc rõ rệt $\geq 50\%$.

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn không kể đến mức độ nặng có liên quan với việc điều trị tiêm truyền paclitaxel đơn trị liệu trong 3 giờ trong tình trạng di căn (812 bệnh nhân điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng) và như đã báo cáo trong quá trình giám sát sau khi lưu hành paclitaxel.

Tần suất gặp các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây sử dụng qui ước sau: Rất thường gặp ($>1/10$); thường gặp ($>1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($>1/1.000$ đến $<1/100$); hiếm ($>1/10.000$ đến $<1/1.000$); rất hiếm ($<1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Rất thường gặp: nhiễm trùng (chủ yếu là nhiễm khuẩn đường tiêu và đường tiêu hóa trên), với một số trường hợp có báo cáo tử vong.

	<p>Ít gặp: sốc nhiễm khuẩn. Hiếm gặp*: nhiễm khuẩn, viêm phúc mạc, viêm phổi. Rất hiếm gặp*: viêm đại tràng giả mạc</p>
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết	<p>Rất thường gặp: suy tủy, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, chảy máu. Hiếm gặp*: giảm bạch cầu trung tính gây sốt. Rất hiếm gặp*: ung thư bạch cầu dạng tủy cấp, hội chứng loạn sản tủy. Chưa biết: đông máu rải rác nội mạch (DIC)</p>
Rối loạn hệ thống miễn dịch	<p>Rất thường gặp: các phản ứng quá mẫn nhẹ (chủ yếu là đỏ bừng và phát ban). Ít gặp: các phản ứng quá mẫn rõ rệt cần phải điều trị (như hạ huyết áp, phù nề mạch thần kinh, tình trạng hô hấp nguy cấp, mày đay lan tỏa, rét run, đau lưng, đau ngực, tim nhịp nhanh, đau bụng, đau ở chi, toát mồ hôi và tăng huyết áp). Hiếm gặp*: các phản ứng phản vệ. Rất hiếm gặp*: sốc phản vệ. Chưa biết*: co thắt phế quản</p>
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<p>Hiếm gặp*: mất nước Rất hiếm gặp*: chán ăn. Chưa biết*: hội chứng ly giải khối u.</p>
Rối loạn tâm thần	<p>Rất hiếm gặp*: lẫn lộn</p>
Rối loạn hệ thống thần kinh	<p>Rất thường gặp: độc tính thần kinh (thường là bệnh thần kinh ngoại vi). Hiếm gặp*: bệnh thần kinh vận động (yếu cơ ngoại biên nhỏ). Rất hiếm gặp*: động kinh cơn lớn, bệnh thần kinh tự chủ (dẫn đến tắc liệt ruột và hạ huyết áp thể đứng), bệnh não, co giật, chóng mặt, đau đầu, mất điều hòa.</p>
Rối loạn mắt	<p>Rất hiếm gặp*: rối loạn dây thần kinh thị giác và/hoặc tầm nhìn (ám điểm nhấp nháy) ở bệnh nhân được điều trị liều cao hơn so với khuyến cáo. Chưa biết*: phù hoàng điểm, hoa mắt, hiện tượng ruồi bay.</p>
Rối loạn tai và mê đạo	<p>Rất hiếm gặp*: độc với thính giác, nghe kém, ù tai, chóng mặt.</p>
Rối loạn tim mạch	<p>Thường gặp: nhịp tim chậm. Ít gặp: nhồi máu cơ tim, chẹn AV và ngất, bệnh cơ tim, nhịp nhanh thất không có triệu chứng, nhịp nhanh thất với mạch nhịp đôi, phong bế nhĩ thất và ngất, nhồi máu cơ tim. Hiếm gặp: suy tim. Rất hiếm gặp*: rung nhĩ, nhịp tim nhanh trên thất.</p>
Rối loạn mạch	<p>Rất phổ biến: hạ huyết áp. Ít gặp: huyết khối, tăng huyết áp, viêm tĩnh mạch huyết khối. Rất hiếm*: sốc. Chưa rõ*: viêm tĩnh mạch.</p>
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	<p>Hiếm gặp*: suy hô hấp, nghẽn mạch phổi, xơ hóa phổi, tắc mạch phổi, suy hô hấp. Rất hiếm*: ho.</p>
Rối loạn dạ dày ruột	<p>Rất thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Hiếm gặp*: tắc ruột, thủng ruột, viêm kết tràng thiếu máu cục bộ, viêm tụy. Rất hiếm*: huyết khối mạc treo ruột, viêm kết tràng giảm bạch cầu trung</p>

	tính, cổ trướng, viêm thực quản, táo bón.
Rối loạn gan mật	Rất hiếm*: hoại tử gan, bệnh não gan (cả 2 đều có trường hợp báo cáo tử vong).
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp: rụng lông tóc. Thường gặp: thay đổi trên da & móng nhẹ và tạm thời. Hiếm gặp*: mẩn ngứa, phát ban, ban đỏ. Rất hiếm*: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì, ban đỏ đa hình, tróc vảy, viêm da, mày đay, bong móng (bệnh nhân được điều trị nên mặc đồ chống ánh sáng mặt trời ở tay và chân).
Rối loạn xương, mô liên kết và cơ xương	Rất thường gặp: đau cơ, đau khớp. Chưa biết*: lupus ban đỏ toàn thân, xơ cứng bì.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Rất thường gặp: viêm niêm mạc Thường gặp: phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm phù cục bộ, đau, ban đỏ, cứng, thoát mạch dẫn đến viêm mô tế bào, xơ hóa da và hoại tử da). Hiếm gặp*: sốt, suy nhược*, phù*, khó chịu*.
Xét nghiệm	Thường gặp: tăng AST cao (SGOT), alkaline phosphatase tăng cao. Ít gặp: bilirubin tăng cao. Hiếm gặp*: tăng creatinin máu.

Bệnh nhân ung thư vú điều trị paclitaxel hỗ trợ sau liệu pháp điều trị AC cho thấy độc tính trên thần kinh cảm giác, các phản ứng quá mẫn, đau cơ/đau khớp, thiếu máu, nhiễm khuẩn, sốt, buồn nôn/nôn và tiêu chảy nhiều hơn là bệnh nhân chỉ điều trị AC. Tuy nhiên, tần suất gặp các tác dụng không mong muốn này phù hợp với việc điều trị bằng paclitaxel đơn độc, như đã trình bày ở trên.

Điều trị kết hợp

Những bản luận sau đây đề cập đến những thử nghiệm lâm sàng trong điều trị đầu tay ung thư buồng trứng (paclitaxel + cisplatin: trên 1050 bệnh nhân), 2 thử nghiệm pha III trong điều trị ban đầu ung thư vú di căn: một nghiên cứu về sự phối hợp với doxorubicin (paclitaxel + doxorubicin: 267 bệnh nhân), một thử nghiệm nghiên cứu về sự phối hợp với trastuzumab (phân tích phân nhóm paclitaxel + trastuzumab: 188 bệnh nhân) và 2 thử nghiệm pha III cho điều trị NSLC tiến triển (paclitaxel + cisplatin: trên 360 bệnh nhân).

Khi truyền tĩnh mạch trong 3 giờ cho điều trị ban đầu ung thư buồng trứng, độc tính thần kinh, đau cơ/đau khớp, và mẩn cảm ở bệnh nhân điều trị paclitaxel sau đó dùng cisplatin có tần suất gặp cao hơn và nặng hơn ở bệnh nhân điều trị cyclophosphamid sau đó dùng cisplatin. Hiện tượng suy tủy khi truyền tĩnh mạch paclitaxel trong 3 giờ sau khi dùng cisplatin ít gặp hơn và nhẹ hơn so với dùng cyclophosphamid sau đó dùng cisplatin.

Trong điều trị hóa trị liệu đầu tay cho ung thư vú di căn, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, bệnh thần kinh ngoại vi, đau cơ/đau khớp, suy nhược, sốt, và tiêu chảy được báo cáo là có tần suất gặp cao hơn và nặng hơn khi truyền tĩnh mạch paclitaxel (220 mg/m^2) trong 3 giờ cách 24 giờ sau khi tiêm truyền doxorubicin (50 mg/m^2) so với liệu pháp FAC chuẩn (5-FU 500 mg/m^2 , doxorubicin 50 mg/m^2 , cyclophosphamid 500 mg/m^2). Buồn nôn và nôn trong phác đồ paclitaxel (220 mg/m^2) / doxorubicin (50 mg/m^2) ít gặp hơn và nhẹ hơn so với phác đồ FAC chuẩn. Việc sử dụng corticosteroid có thể góp phần làm giảm tần suất và mức độ nặng của nôn và buồn nôn của phác đồ paclitaxel/doxorubicin.

Khi paclitaxel truyền tĩnh mạch trong 3 giờ phối hợp với trastuzumab trong điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư vú di căn, những tác dụng không mong muốn sau (có thể có liên quan tới paclitaxel hoặc trastuzumab) được báo cáo là thường gặp hơn so với paclitaxel đơn trị liệu: suy tim (8% so với 1%), nhiễm khuẩn (46% so với 27%), rét run (42% so với 4%), sốt (47% so với 23%), ho (42% so với 22%), phát ban (39% so với 18%), đau khớp (37% so với 21%), tim đập

nhanh (12% so với 4%), tiêu chảy (45% so với 30%), tăng trương lực (11% so với 3%), chảy máu cam (18% so với 4%), viêm nang lông (11% so với 3%), herpes (12% so với 3%), tổn thương do tai nạn (13% so với 3%), mất ngủ (25% so với 13%), viêm mũi (22% so với 5%), viêm xoang (21% so với 7%), và phản ứng tại chỗ tiêm (7% so với 1%). Một số trường hợp trong những khác biệt này có thể là do số lượng và khoảng thời gian điều trị phối hợp paclitaxel/trastuzumab tăng so với paclitaxel đơn trị liệu. Một số phản ứng nặng được ghi lại có cùng tỉ lệ ở cả 2 nhóm paclitaxel/trastuzumab và điều trị paclitaxel đơn trị liệu.

Khi doxorubicin dùng phối hợp với paclitaxel trong ung thư vú di căn, đã quan sát thấy cơ sở tim bất thường (giảm $\geq 20\%$ phân suất tổng máu tâm thất trái) trên 15% bệnh nhân so với 10% bệnh nhân dùng phác đồ FAC tiêu chuẩn. Suy tim sung huyết được nhận thấy ở $< 1\%$ số bệnh nhân cho cả 2 nhóm paclitaxel/doxorubicin và FAC tiêu chuẩn. Việc điều trị trastuzumab trong phối hợp với paclitaxel cho bệnh nhân trước đó đã điều trị bằng các anthracyclin làm tăng tần suất và mức độ của rối loạn chức năng tim so với bệnh nhân điều trị paclitaxel đơn độc (NYHA loại I/II 10% so với 0%; NYHA loại III/IV 2% so với 1%) và hiếm có liên quan đến tử vong (xem tóm tắt đặc tính của trastuzumab). Trong tất cả các trường hợp trừ một số hiếm trường hợp, bệnh nhân có đáp ứng với điều trị y tế thích hợp.

Viêm phổi do chiếu xạ được báo cáo ở bệnh nhân điều trị cùng lúc với xạ trị.

Sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS

Trừ các tác dụng không mong muốn trên gan và máu (xem dưới đây), tần suất và mức độ gặp các tác dụng không mong muốn là tương tự giữa nhóm bệnh nhân KS và bệnh nhân điều trị paclitaxel đơn trị liệu cho các khối u rắn, dựa trên một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 107 bệnh nhân.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Suy tủy xương là một độc tính chủ yếu phụ thuộc vào liều. Giảm bạch cầu trung tính là độc tính quan trọng nhất trên máu. Trong suốt đợt điều trị đầu tiên, chứng giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 tế bào/ mm^3) xảy ra trên 20% bệnh nhân. Trong toàn bộ quá trình điều trị, chứng giảm bạch cầu trung tính nặng nhận thấy trên 39% số bệnh nhân. Giảm bạch cầu trung tính tồn tại > 7 ngày trên 41% và trong 30-35 ngày trên 8% bệnh nhân. Hồi phục trong vòng 35 ngày ở tất cả các bệnh nhân được theo dõi. Tỉ lệ mắc giảm bạch cầu trung tính mức độ 4 kéo dài ≥ 7 ngày là 22%.

Sốt do giảm bạch cầu trung tính có liên quan đến paclitaxel được ghi nhận trên 14% số bệnh nhân và trong 1,3% số đợt điều trị. Có 3 trường hợp bị nhiễm khuẩn (2,8%) trong khi dùng paclitaxel có liên quan đến thuốc gây tử vong.

Giảm tiểu cầu được nhận thấy trên 50% bệnh nhân, và nặng (< 50.000 tế bào/ mm^3) trên 9%. Chi 14% bị giảm tiểu cầu xuống < 75.000 tế bào/ mm^3 , ít nhất một lần trong khi điều trị. Hiện tượng chảy máu có liên quan đến paclitaxel được báo cáo $< 3\%$ số bệnh nhân, nhưng xuất huyết được trừ.

Thiếu máu (Hb $< 11\text{g/dL}$) nhận thấy trên 61% bệnh nhân và nặng (Hb $< 8\text{g/dL}$) trên 10%. Truyền máu được yêu cầu trên 21% bệnh nhân.

Rối loạn gan mật: Trong số các bệnh nhân ($> 50\%$ có dùng thuốc ức chế protease) có chức năng gan bình thường 28%, 43% và 44% có biểu hiện bilirubin, alkaline phosphatase và AST (SGOT) tương ứng. Với mỗi thông số này, mức độ tăng nặng trên 1% số bệnh nhân.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thuốc giải độc khi dùng quá liều paclitaxel.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Điều trị cần được hướng vào các độc tính chính được dự đoán trước, trong đó bao gồm ức chế tủy xương, nhiễm độc thần kinh ngoại biên và viêm niêm mạc.

Quá liều ở trẻ em có thể được liên quan đến độc tính cấp của ethanol.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc chống ung thư/ nhóm taxan.

Mã ATC: L01CD01.

Cơ chế tác dụng:

Paclitaxel là tác nhân chống vi ống, tập hợp được các vi ống từ ống nhị phân tử và ổn định các vi ống do ngăn cản quá trình giải trùng hợp. Sự ổn định này ức chế sự tổ chức lại bình thường của lưới vi ống, là điều cốt yếu cho pha nghỉ (gian kỳ) của quá trình phân bào giảm nhiễm và hoạt động của ty lạp thể. Hơn nữa, paclitaxel cũng thúc đẩy hình thành các cấu trúc bất thường của các bó vi ống trong suốt chu kỳ của tế bào, và vô số các thể sao của vi ống trong thời kỳ gián phân.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi được dùng qua đường tĩnh mạch, nồng độ paclitaxel trong huyết tương giảm theo đồ thị 2 pha.

Dược động học của paclitaxel được xác định sau khi tiêm truyền trong 3 giờ và trong 24 giờ các liều 135 và 175 mg/m². Thời gian bán thải trung bình ở giữa 3,0 giờ và 52,7 giờ, và giá trị chuyển hóa không phân vùng cho độ thanh thải toàn bộ ở giữa 11,6 và 24,0 L/giờ/m². Độ thanh thải toàn bộ dường như giảm khi nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình giữa 198 và 688 l/m², cho thấy phân bố ngoại mạch rộng và/hoặc liên kết mô. Việc tăng liều dùng liên quan đến tiêm truyền trong 3 giờ dẫn đến dược động học phi tuyến tính. Khi liều dùng tăng 30% từ 135 mg/m² đến 175 mg/m², nồng độ trong huyết tương tối đa (C_{max}) tăng 75% và diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ trong huyết tương (AUC_{0-∞}) tăng 81%.

Mức độ thay đổi của nồng độ paclitaxel toàn thân ở cùng bệnh nhân được thấy là không đáng kể. Không thấy dấu hiệu của các tác dụng tích lũy cho paclitaxel gắn với nhiều đợt điều trị.

Phân bố

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy thuốc gắn 89-98% vào protein - huyết thanh người. Sự có mặt của cimetidin, ranitidin, dexamethason hoặc diphenhydramin không có ảnh hưởng tới sự gắn kết của paclitaxel vào protein.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ

Sự phân bố và chuyển hóa của paclitaxel trên người chưa được sáng tỏ. Giá trị trung bình về tổng lượng paclitaxel thải qua nước tiểu chỉ là 1,3-12,6% của liều dùng, chứng tỏ có sự thanh thải đáng kể không qua thận. Chuyển hóa qua gan và đào thải qua mật có thể là cơ chế chủ yếu của việc đào thải của paclitaxel. Paclitaxel chuyển hóa chủ yếu qua gan nhờ xúc tác của các enzym cytochrom P450. Khi truyền paclitaxel đánh dấu, thấy trung bình chất đánh dấu thải qua phân là các chất chuyển hóa sau: 26% 6-alpha-hydroxy-paclitaxel, 2% là 3'-p-dihydroxy- paclitaxel, còn 6% là 6-alpha-3'-p-dihydroxy paclitaxel. Sự chuyển hóa để cho ra các chất chuyển hóa hydroxy này được xúc tác nhờ CYP2C8, CYP3A4 hoặc cả 2 enzym này. Chưa xác định được ảnh hưởng của suy chức năng gan thận tới phân bố của paclitaxel khi truyền 3 giờ. Những thông số dược động học đạt được từ một bệnh nhân qua thẩm tách lọc máu được truyền 3 giờ paclitaxel 135 mg/m² là ở trong phạm vi các thông số đã được xác định ở những bệnh nhân không qua thẩm phân.

Sau khi truyền tĩnh mạch liều 100 mg/m² trong 3 giờ trên 19 bệnh nhân KS, C_{max} trung bình là 1530 ng/mL (khoảng biến thiên 761-2860 ng/mL) và AUC trung bình 5619 ng.h/mL (khoảng biến thiên 2609 - 9428 ng.h/mL). Độ thanh thải là 20,6 L/h/m² (biến thiên 11-38) và thể tích phân bố là 291 L/m² (khoảng biến thiên 121-638). Thời gian bán thải trung bình của pha cuối là 23,7 giờ (biến thiên 12-33 giờ).

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong đó paclitaxel và doxorubicin điều trị đồng thời, phân bố và thải trừ của doxorubicin và các chất chuyển hóa của thuốc được kéo dài. Tổng nồng độ doxorubicin trong huyết tương khi điều trị paclitaxel ngay sau doxorubicin cao hơn 30% so với khi 2 thuốc điều trị cách nhau 24 giờ.

Khi paclitaxel phối hợp điều trị với các liệu pháp khác, đề nghị xem tóm tắt đặc tính của cisplatin, doxorubicin hoặc trastuzumab để biết thông tin về cách dùng các thuốc này.

14. Quy cách đóng gói

Hộp 1 chai 30 mg/5 ml

Hộp 1 chai 100mg/16,7 ml

Hộp 1 chai 150 mg/25 ml

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Ở nhiệt độ dưới 30°C.

Giữ lọ trong bao bì ngoài để tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

VENUS REMEDIES LIMITED

Hill Top Industrial Estate, Jharmajri,

EPIP, Phase-I (Extn), Bhatoli Kalan,

Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 173205, Ấn Độ

