

Rx

**CANPAXEL 30**Thuốc tiêm pha truyền tĩnh mạch  
**THUỐC ĐỌC**

**Thành phần:** Mỗi lọ 5ml chứa  
Paclitaxel.....30 mg  
Tá dược vđ.....1 lọ  
(Tá dược: Cremophor ELP, Ethanol tủy đối)  
**Dạng bào chế:** Dung dịch tiêm  
**Quy cách đóng gói:** Hộp 1 lọ x 5 ml.  
**Được lực học:**

Paclitaxel, hoạt chất có trong vỏ cây thông đỏ *Taxus brevifolia*, là một thuốc chống ung thư. Paclitaxel làm tăng quá trình trùng hợp các dime tubulin tạo thành các ống vi thể và làm ổn định các ống vi thể sẵn có do ức chế quá trình giải trùng hợp. Do đó, ức chế sự tái cấu trúc bình thường của mạng ống vi thể rất quan trọng ở gian kỳ của quá trình phân bào và cả với hoạt động của tế bào. Paclitaxel cũng gây tạo thành các cấu trúc bất thường trong các ống vi thể trong quá trình phân bào, kết quả phá vỡ các nhiễm sắc thể. Tuy chưa được nghiên cứu kỹ nhưng do cơ chế tác dụng của nó, Paclitaxel phải được coi là chất gây ung thư và độc đối với gen. Paclitaxel có thể ức chế sự tăng sinh tế bào và điều hòa đáp ứng miễn dịch.

**Được động học:**

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều được truyền vào tĩnh mạch và giảm theo đồ thị có 2 pha. Thuốc phân bố rộng vào các mô và dịch cơ thể, có thể bị ảnh hưởng bởi liều và thời gian truyền. Tỷ lệ gắn với protein là 89% đến 98% và không bị thay đổi khi dùng cùng với cimetidin, ranitidin, dexamethason, hoặc diphenhydramin. Ở giai đoạn ổn định, thể tích phân bố là 5 - 6 lít/kg thể trọng, thể tích phân bố của người tiêm truyền từ 1 đến 6 giờ là 67,1 lít/m<sup>2</sup> và của người tiêm truyền 24 giờ là 227 đến 688 lít/m<sup>2</sup>, cho thấy thuốc khuếch tán nhiều ra ngoài mạch và/hoặc gắn nhiều với các thành phần của mô. Nửa đời trong huyết thanh là 6 - 13 giờ nếu thời gian tiêm truyền từ 1 đến 6 giờ, nửa đời thải trừ là 6,4 giờ; nếu thời gian tiêm truyền từ 24 giờ trở lên, nửa đời thải trừ là 15,7 đến 52 giờ. Sau khi truyền tĩnh mạch, có khoảng 2 - 13% lượng thuốc được thải qua nước tiểu dưới dạng ban đầu, như vậy là ngoài thận còn có những đường đào thải khác (đào thải qua phân khoảng 70%, trong đó 5% là dạng chưa chuyển hóa). Paclitaxel được chuyển hóa tại gan thông qua cytochrom P<sub>450</sub> isoenzym CYP2C8 và CYP3A4, và tạo ra chất chuyển hóa chủ yếu là 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel. Độ thanh thải dao động từ 0,3 đến 0,8 lít/giờ/kg (hay 6,0 - 15,6 lít/giờ/m<sup>2</sup>). Độ thanh thải khi thời gian truyền từ 1 đến 6 giờ là 5,8 đến 16,3 lít/giờ/m<sup>2</sup> và trong trường hợp tiêm truyền trong 24 giờ là 14,2 đến 17,2 lít/giờ/m<sup>2</sup>.

**Chỉ định:**

- Điều trị ung thư buồng trứng di căn khi các biện pháp điều trị thông thường bằng các anthracyclin và platin đã thất bại hay bị chống chỉ định.

- Paclitaxel được sử dụng kết hợp với doxorubicin trong điều trị bổ trợ là phác đồ được lựa chọn hàng đầu trong điều trị ung thư vú di căn. Điều trị ung thư vú di căn khi liệu pháp thông thường với các anthracyclin đã thất bại hoặc ung thư vú tái phát trong thời gian 6 tháng sau điều trị bổ trợ.

- Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư Kaposi liên quan đến AIDS.

**Liều lượng và cách dùng:**

**\*Liều dùng:** Mức độ đáp ứng với liệu pháp điều trị sử dụng paclitaxel phụ thuộc vào tính chất khối u, thể tích khối u và sự gia tăng mức độ chịu đựng với hóa trị liệu có chứa platin trước đó.

Việc điều trị phải được tiến hành bởi thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư.

**- Điều trị trước khi sử dụng paclitaxel**

Trước khi tiêm truyền paclitaxel, sử dụng dexamethason, liều 20 mg đường uống (trước 12 giờ và 6 giờ) hoặc tiêm truyền tĩnh mạch (14 giờ và 7 giờ). Trong trường hợp bệnh nhân bị HIV, có thể giảm liều uống dexamethason đến 10 mg. Khuyến cáo sử dụng diphenhydramin (50 mg tiêm tĩnh mạch, 30 - 60 phút trước khi dùng thuốc) và cimetidin, famotidin, ranitidin.

**- Ung thư buồng trứng:**

+ Phác đồ lựa chọn hàng đầu để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển

Khi phối hợp cisplatin để điều trị khởi đầu ung thư buồng trứng tiến triển, có 2 phác đồ có paclitaxel được khuyến cáo. Cần quan tâm đến độc tính khi chọn phác đồ thích hợp cho bệnh nhân. Một phác đồ dùng paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (diện tích cơ thể) truyền tĩnh mạch 3 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, cách 3 tuần một đợt. Một phác đồ khác dùng paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 24 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, cách 3 tuần một đợt.

+ Phác đồ lựa chọn hàng hai hoặc điều trị kế tiếp đối với ung thư buồng trứng tiến triển

Dùng đơn trị liệu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng di căn không đáp ứng với phác đồ lựa chọn hàng đầu hoặc hóa trị liệu kế tiếp, phác đồ khuyến dùng paclitaxel là 135 hoặc 175mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ và cách 3 tuần nhắc lại nếu dung nạp được. Liều tối ưu của paclitaxel chưa xác định được đối với quần thể bệnh nhân này.

**- Ung thư vú:****+ Điều trị hỗ trợ ung thư vú có hạch**

Dùng paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 3 tuần một đợt, dùng 4 đợt, sau khi đã hoàn tất dùng doxorubicin trong phác đồ phối hợp. Đã thử nghiệm trên rất nhiều bệnh nhân dùng 4 đợt doxorubicin và cyclophosphamid, sau đó điều trị bổ trợ bằng paclitaxel.

**+ Phác đồ lựa chọn hàng hai điều trị ung thư vú tiến triển**

Đối với ung thư vú di căn đã trở với dùng hóa trị liệu hoặc ung thư vú tái phát trong vòng 6 tháng sau khi điều trị hỗ trợ, dùng paclitaxel thông thường 175mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 3 tuần một lần.

**- Ung thư phổi không tế bào nhỏ:**

Khi dùng phối hợp với cisplatin để điều trị khởi đầu ung thư phổi không tế bào nhỏ ở bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị, phác đồ khuyến cáo là paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 24 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, cách 3 tuần một đợt. Một phác đồ khác, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, sau đó truyền cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, cách 3 tuần một đợt cũng đã được dùng cho bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ.

**- Sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS**

+ Đối với bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển, chỉ được bắt đầu dùng paclitaxel nếu bạch cầu trung tính ít nhất là 1.000/mm<sup>3</sup>.

+ Đối với bệnh nhân bị sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS không đáp ứng với phác đồ lựa chọn hàng đầu hoặc hóa trị liệu kế tiếp, có hai phác đồ với paclitaxel được khuyến cáo. Một phác đồ dùng paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ cách 3 tuần 1 lần. Một phác đồ khác dùng paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 2 tuần một lần. Các phác đồ này có mức liều là 45 và 50 mg/m<sup>2</sup> mỗi tuần. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, thấy phác đồ liều cao có độc tính lớn hơn, và bệnh nhân có tình trạng kém ở phác đồ dùng paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, cách 2 tuần một lần.

Mức liều của paclitaxel có thể giảm trong trường hợp bệnh nhân bị suy gan.

Ở người bệnh có số lượng bạch cầu hạt bị giảm nặng (dưới 0,5 x 10<sup>9</sup>/lít) (500/mm<sup>3</sup>) trong quá trình điều trị dài bằng paclitaxel thì nên giảm 20% liều dùng. Đợt điều trị nhắc lại paclitaxel chỉ tiến hành khi số lượng bạch cầu hạt  $\geq$  1.500 tế bào/mm<sup>3</sup> và số lượng tiểu cầu  $\geq$  100.000 tế bào/mm<sup>3</sup>. Với bệnh nhân bị nhiễm HIV, chu kỳ sử dụng paclitaxel chỉ nhắc lại khi số lượng bạch cầu hạt đạt ít nhất 1.000/mm<sup>3</sup>.

**\*Cách dùng:**

- Việc pha thuốc để truyền tĩnh mạch phải do người có kinh nghiệm tiến hành tại một phòng thích hợp. Khi pha thuốc cần phải mang găng tay và tiến hành thận trọng để tránh thuốc tiếp xúc với da và niêm mạc. Nếu da bị tiếp xúc với thuốc thì phải cọ rửa kỹ da bằng nước và xà phòng; nếu niêm mạc bị tiếp xúc với thuốc thì phải dùng nước súc rửa thận kỹ.

- Việc pha thuốc phải đảm bảo vô khuẩn. Dung môi để pha loãng thuốc có thể là: dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, hỗn hợp dung dịch natri clorid 0,9% và dung dịch glucose 5% hoặc hỗn hợp dung dịch glucose 5% và dung dịch ringer. Thông thường thuốc được pha vào một trong các dung dịch trên sao cho dịch truyền có nồng độ paclitaxel là 0,3 - 1,2 mg/ml.

- Chỉ dùng các lọ, chai truyền làm bằng thủy tinh, polypropylen hay polyolefin. Bộ dây truyền phải được làm bằng polyethylen.

- Dịch truyền chuẩn bị như trên ổn định về mặt lý hóa trong vòng 27 giờ ở nhiệt độ phòng (khoảng 25°C) và có ánh sáng. Tiến hành truyền dịch ngay hoặc trong vòng 3 giờ sau khi pha xong. Không để dịch truyền đã pha vào tủ lạnh.

- Trong quá trình pha chế, dịch truyền có thể trở nên hơi đục. Điều này là do dung môi của chế phẩm nên dù lọc cũng không làm cho trong lại được.

- Khi truyền nên cho dịch chảy qua một bầu lọc có lỗ lọc không lớn hơn 0,22 micromet trên đường truyền. Điều này không ảnh hưởng đến chất lượng thuốc.

\* Dự phòng quá mẫn trước khi dùng paclitaxel cũng như điều trị những đáp ứng phản vệ nguy hiểm tới tính mạng. Người bệnh cần phải được chuẩn bị trước như sau:

Prednisolon: 30 - 40 mg (6 - 8 viên, 5 mg/viên), uống 12 giờ và 6 giờ trước khi truyền paclitaxel, cộng với thuốc kháng thụ thể H1 ví dụ Clemastin: truyền tĩnh mạch 2 mg trước khi truyền Paclitaxel 30 - 60 phút (có thể dùng các thuốc kháng histamin khác), cộng với cimetidin (300 mg) hay ranitidin (50 mg): truyền tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi truyền paclitaxel.

### Chống chỉ định:

- Không dùng cho người bệnh quá mẫn với paclitaxel hay với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm, đặc biệt là quá mẫn với dầu Cremophor EL. Chú ý là người bệnh thường quá mẫn không ít thì nhiều với dầu Cremophor EL.
- Không dùng cho người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính < 1500/mm<sup>3</sup> (1,5 x 10<sup>9</sup>/lít) hoặc có biểu hiện rõ bệnh lý thần kinh vận động.
- Người mang thai hay đang cho con bú.
- Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi vì thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả cho các đối tượng này.

### Thận trọng:

- Cần giảm liều ở người bệnh có rối loạn hoặc suy giảm chức năng gan. Paclitaxel được khuyến cáo không sử dụng trong trường hợp hợp transaminase tăng 10 lần so với giá trị giới hạn trên người bình thường, hoặc bilirubin > 7,5 mg/100 ml hoặc 5 lần so với giới hạn trên của người bình thường.
- Sử dụng thận trọng ở người bệnh có bệnh tim.
- Trong chế phẩm có tá dược là cremophor EL, chất này có nhiều khả năng gây ra các đáp ứng kiểu phản vệ do làm giải phóng nhiều histamin ở người quá mẫn với cremophor EL. Do đó, cần dùng thuốc dự phòng quá mẫn trước khi điều trị và cần chuẩn bị sẵn sàng để đối phó với các đáp ứng phản vệ.
- Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh thần kinh ngoại vi (do hóa trị liệu hoặc bệnh thần kinh do đái tháo đường).
- Khi tiêm truyền lần lượt nhiều thuốc, các dẫn chất của taxan (paclitaxel, docetaxel) nên dùng trước các dẫn xuất của platin để giảm nguy cơ suy tủy.
- Những người già thường tăng nguy cơ bị độc tính (bệnh thần kinh, giảm bạch cầu hạt).

### Tương tác thuốc:

- Với các thuốc chống ung thư khác, các tương tác thuốc có thể xảy ra tùy theo thuốc được sử dụng kết hợp với paclitaxel. Cisplatin (thường được dùng sau paclitaxel) nếu dùng trước sẽ làm giảm sự đào thải paclitaxel qua thận từ 20 đến 25% và làm tăng sự ức chế tủy xương.
- Dùng paclitaxel với doxorubicin sẽ làm tăng nồng độ trong máu của doxorubicin, tăng hiệu quả chống ung thư nhưng cũng làm tăng tác dụng không mong muốn lên tim.
- Paclitaxel có thể tăng mức độ/nồng độ điều trị khi sử dụng cùng với các chất gây giảm khả năng chuyển hóa hoặc thải trừ trong cơ thể, đặc biệt các chất ức chế, hoặc các chất cạnh tranh chuyển hóa của isoenzym CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 và cytochrom P<sub>450</sub>. Trên *in vitro*, ketoconazol, verapamil, diazepam, quinidin, dexamethason, cyclosporin, teniposid, etoposid và vincristin các chất ức chế protease ức chế sự chuyển hóa và thải trừ của paclitaxel.
- Các thuốc cảm ứng cytochrom P<sub>450</sub> hoặc isoenzym CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 sẽ làm giảm nồng độ của paclitaxel trong máu, như các thuốc chống co giật phenobarbital, phenytoin.

### Tác dụng không mong muốn:

Hầu hết các người bệnh dùng paclitaxel đều bị rụng tóc. Gần 90% bị suy tủy, khi liều càng cao, tần suất tiêm truyền càng lớn và thời gian tiêm truyền càng dài thì nguy cơ càng cao. Tuy nhiên khi dừng thuốc bệnh nhân nhanh chóng phục hồi.

#### - Thường gặp:

- + Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn (ở mức độ nghiêm trọng > 2%) như sung huyết, ngoại ban (39%), kém ăn (25%), phù ngoại vi (17 – 21%).
- + Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi (42 – 70%).
- + Máu: Suy tủy, giảm nặng bạch cầu trung tính, tủy dưới 500/mm<sup>3</sup> (14 – 75%), giảm tiểu cầu (17 – 52%), thiếu máu với Hb < 80 g/lít (16 – 22%) trong đó 6% có thể chuyển thành thiếu máu nặng.
- + Tuần hoàn: Hạ huyết áp không biểu hiện triệu chứng (4 – 12%), nhịp tim chậm không biểu hiện triệu chứng (3%), rối loạn điện tâm đồ (14 – 23%).
- + Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (52 – 88%), ỉa chảy (khoảng 38%), viêm niêm mạc (20%), táo bón (18%), tắc ruột (4%).
- + Da: Rụng tóc (> 90%), kích ứng tại nơi truyền thuốc (13%).
- + Gan: Tăng transaminase huyết thanh lên tới hơn 5 lần so với bình thường (5%), tăng photphatase kiềm lên hơn 5 lần (5%) và tăng mạnh bilirubin huyết thanh (1%).
- + Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp (60%) trong đó 12% là rất nặng.
- + Khác: Nhiễm khuẩn.

#### - Ít gặp:

- + Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn như hạ huyết áp, phù mạch, khó thở, nổi mề đay toàn thân.

+ Tuần hoàn: Blocc nhĩ - thất, ngất, tụt huyết áp kèm hẹp động mạch vành.

+ Máu: Giảm nặng bạch cầu trung tính tới dưới 500/mm<sup>3</sup> không kèm theo sốt (27%) và kéo dài tới 7 ngày hoặc lâu hơn (1%). 1% số người bệnh bị giảm tiểu cầu có số lượng tiểu cầu dưới 50.000/mm<sup>3</sup> ít nhất là 1 lần trong quá trình điều trị.

+ Thần kinh: Bệnh thần kinh có thể xuất hiện tùy theo liều dùng và có liên quan tới tích lũy thuốc.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

- Tất cả các phương tiện và thuốc men cần thiết cho cấp cứu hồi sức (adrenalin, corticoid, oxygen, dịch truyền, máy trợ tim – hô hấp,...) cần phải sẵn sàng.

- Trong trường hợp có bệnh thần kinh gây rối loạn vận động thì phải ngừng thuốc, hoặc có thể giảm liều 20%.

- Có thể tiếp tục dùng thuốc cho người bệnh bị blocc nhĩ – thất cấp I và phải theo dõi điện tâm đồ. Ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền nặng hơn thì phải ngừng dùng paclitaxel và cần điều trị trợ tim thích hợp.

- Ở bệnh nhân có triệu chứng mẫn cảm nghiêm trọng với paclitaxel, dùng tiêm truyền thuốc kết hợp với các biện pháp điều trị triệu chứng tích cực như sử dụng epinephrin, kháng histamin hay corticosteroid.

### Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

#### Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Phụ nữ có thai: không được dùng vì thuốc độc với phôi và bào thai.
- Phụ nữ thời kỳ cho con bú: tránh dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú hoặc phải ngừng nuôi con bằng sữa mẹ nếu dùng thuốc.

#### Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Thuốc có chứa alcol nên phải thận trọng không nên lái xe hay vận hành máy móc ngay sau khi điều trị vì có thể gây buồn ngủ.

#### Sử dụng quá liều:

Liều dùng được tính toán cẩn thận bởi bác sĩ, vì vậy quá liều khó có thể xảy ra. Trong trường hợp quá liều, không có thuốc giải độc đặc hiệu; bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, cần điều trị trực tiếp các độc tính chính đã biết trước (bao gồm: suy tủy, nhiễm độc thần kinh ngoại vi, viêm niêm mạc).

#### Tương kỵ:

Không dùng dụng cụ làm từ vật liệu PVC (polyvinyl clorid) vì chất dẻo PVC có thể bị phá hủy và giải phóng di-(2-ethyl-hexyl) phtalat (DEHP) khi tiếp xúc với dung dịch paclitaxel. Paclitaxel không ảnh hưởng đến DEHP, nhưng chất điện hoạt trong dung dịch, Cremophor EL, làm giải phóng DEHP từ bao bì PVC.

#### Tiếp xúc và xử lý:

Paclitaxel là một hóa chất điều trị ung thư do đó tất cả các qui trình áp dụng cho việc xử lý chất chống ung thư cần được áp dụng.

Các hóa chất điều trị ung thư cần được xử lý và loại bỏ bởi người thông thạo trong việc xử lý và loại bỏ chất chống ung thư.

Trong trường hợp dính đến da, rửa nhanh vùng da bị dính bằng xà phòng và nước. Nếu dính vào niêm mạc lập tức rửa nhiều lần với một lượng nước lớn.

Nếu thuốc bị rơi ra ngoài cần khống chế vùng bị nhiễm. Mang 2 đôi găng tay cao su và bảo hộ đầy đủ. Tiến hành hạn chế thuốc chảy lan ra bằng cách phủ ngay lên chỗ đổ với chất có tính thấm hút như khăn giấy hoặc các hạt hấp phụ. Cũng có thể xử lý bằng dung dịch natri hypochlorid 5%.

Các vật liệu dùng để pha và các vật dụng có dính các hóa chất điều trị ung thư phải cho vào 2 lần túi nilon và thiêu hủy ở 1100°C.

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

**Bảo quản:** Nơi thoáng mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

**Để xa tầm tay trẻ em**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.**

### Cơ sở sản xuất:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC - TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)**

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

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 \* Fax: 0256.3846846.

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