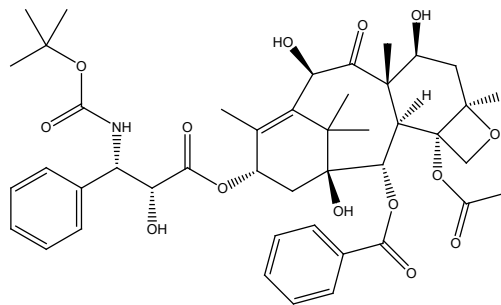




Hospira Docetaxel Injection (10 mg/ml) ยานีตฮอสปีรา โดซีแทกเซล (10 mg/ml)

1. ชื่อยา

โดซีแทกเซล (แอนไฮเดรตัส) (docetaxel (anhydrous))



ชื่อทางเคมี: (2*R*,3*S*)-*N*-carboxy-3-phenylisoserine, *N*-*tert*-butyl ester, 13-ester with 5 β , 20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate

สูตรโมเลกุล: C₄₃H₅₃NO₁₄

น้ำหนักโมเลกุล: 807.88

เลขทะเบียน CAS: 114977-28-5

2. ลักษณะยา

Docetaxel เป็นผงสีขาวถึงเกือบขาว ละลายในไขมันได้ดีมาก และแทบไม่ละลายในน้ำ

ยานีต docetaxel เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน ไม่มีตะกอนที่สามารถมองเห็นได้ ต้องเจือจางสารละลายนี้ก่อนที่จะฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ยานีต docetaxel ประกอบไปด้วย docetaxel 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และมีส่วนประกอบอื่นในตำรับคือ ethanol (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง - ปริมาณแอลกอฮอล์ในยา) citric acid - anhydrous, Polysorbate 80 และ Macrogol 300

3. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลุ่มยา

ยา docetaxel เป็นสารต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์โดยส่งเสริมให้ tubulin เข้าไปประกอบตัวกันเป็น microtubules ที่คงตัว และยับยั้งการแยกตัวของ tubulin ด้วยซึ่งทำให้ความเข้มข้นของ free tubulin ภายในเซลล์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การจับกับ microtubules ของยา docetaxel จะไม่มีผลต่อจำนวน protofilaments

ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงว่า docetaxel มีฤทธิ์ขัดขวาง microtubules network ในเซลล์ ซึ่งมีความจำเป็นมากต่อการทำงานของเซลล์ในระยะ mitotic และ interphase cellular function

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ข้อมูลจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา docetaxel มีพิษต่อ cell line ของเนื้องอกจากมนุษย์และหนูหลายประเภท และเป็นพิษต่อเซลล์เนื้องอกในมนุษย์ที่เพิ่งแยกออกมาในการทดสอบ clonogenic assay ยา docetaxel มีระดับความเข้มข้นภายในเซลล์สูงและมีระยะเวลาอยู่ในเซลล์นาน นอกจากนี้ ยังพบว่า docetaxel ออกฤทธิ์ต่อ cell line บางชนิดที่ผลิต p-glycoprotein มากเกินไป แต่ไม่ทั้งหมด ซึ่งถูกใส่รหัสโดยยีนที่ดื้อยาหลายชนิด (multidrug resistance gene) การศึกษาในร่างกายพบว่า docetaxel เป็นยาต้านมะเร็งที่ไม่ขึ้นอยู่กับการให้ยา (schedule-independent) และแสดงฤทธิ์ต้านมะเร็งในการทดลองต่อเนื้องอกกระเพาะลูกกลมจากหนูและมนุษย์ที่นำมาปลูกถ่ายไว้ เมื่อให้กับเนื้องอกในหนูที่สามารถปลูกถ่ายได้ในร่างกาย ยา docetaxel เสริมฤทธิ์กับ vincristine (ให้ยาในเวลาเดียวกัน) etoposide cyclophosphamide หรือ fluorouracil แต่ไม่เสริมฤทธิ์กับ vincristine (ให้ยาห่างกัน 24 ชั่วโมง) cisplatin หรือ doxorubicin

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

ยานี้ docetaxel ให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ การดูดซึมยาเสร็จสิ้นเมื่อการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเสร็จสิ้นลง

การกระจายยา

การประเมินด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา docetaxel ในผู้ป่วยมะเร็งหลังจากได้รับยาขนาด 5 ถึง 115 มิลลิกรัม/ตารางเมตรจากการศึกษาในระยะที่ 1 พบว่า ข้อมูลจลนศาสตร์ (kinetic profile) ของยา

docetaxel จะไม่ขึ้นกับขนาดยา (dose independent) และสอดคล้องกับโมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์แบบสามส่วน (three compartment pharmacokinetic model) โดยมีค่าครึ่งชีวิตสำหรับระยะอัลฟา เบต้า และแกมมาอยู่ที่ 4 นาที 36 นาที และ 11.1 ชม. ตามลำดับ การลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรกนั้นแสดงให้เห็นถึงการกระจายยาไปยัง peripheral compartments และการกระจายยาในระยะหลังส่วนหนึ่งเกิดจากการไหลออกที่ค่อนข้างช้าของ docetaxel จาก peripheral compartment หลังจากใช้ยาขนาด 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมา มีค่า 3.7 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยมีพื้นที่ใต้กราฟเท่ากับ 4.6 ชั่วโมง.ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยสำหรับการกำจัดรวมทั้งร่างกาย (total body clearance) และปริมาตรการกระจายยา ณ สภาวะคงที่ (steady-state volume of distribution) คือ 21 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร และ 113 ลิตร ตามลำดับ

เมตาบอลิซึมและการขับยาออกจากร่างกาย

จากการศึกษา docetaxel ที่ติดฉลากคาร์บอน-14 (¹⁴C-docetaxel) ในผู้ป่วยมะเร็ง 3 ราย พบว่ายา docetaxel จะถูกกำจัดออกได้ทั้งทางปัสสาวะและอุจจาระหลังจากการเมตาบอลิซึมแบบออกซิเดทีฟ (oxidative metabolism) ของ tert-butyl ester group ซึ่งภายใน 7 วัน ปริมาณที่ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระคิดเป็นร้อยละ 6 และร้อยละ 75 ของกัมมันตภาพรังสีที่ได้รับ ตามลำดับ ประมาณร้อยละ 80 ของกัมมันตภาพรังสี (ร้อยละ 60 ของขนาดยาที่ได้รับ) ที่ตรวจพบในอุจจาระถูกขับออกมาในระหว่าง 48 ชั่วโมงแรกในรูปของเมตาบอไลต์หลักที่ไม่มีฤทธิ์ (major inactive metabolite) 1 ส่วน และในรูปของเมตาบอไลต์รองที่ไม่มีฤทธิ์ (minor inactive metabolite) อีก 3 ส่วน และรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณน้อยมาก

มีการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรโดยการให้ docetaxel กับผู้ป่วย 577 ราย ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณการโดยใช้แบบจำลองนั้นใกล้เคียงกับพารามิเตอร์ที่ประมาณการจากการศึกษาระยะที่ 1 มาก เภสัชจลนศาสตร์ของ docetaxel ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุหรือเพศของผู้ป่วย ในผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ (n = 23) ที่ค่าทางเคมีคลินิกบ่งชี้ว่าภาวะการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ค่า ALT และ AST สูงกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติร่วมกับค่า alkaline phosphatase สูงกว่าหรือเท่ากับ 2.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ค่าการกำจัดยารวมลดลงร้อยละ 27 โดยเฉลี่ย (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) Docetaxel clearance ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่มีการคั่งของของเหลวเล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่มีข้อมูลเพียงพอในผู้ป่วยที่มีการคั่งของของเหลวรุนแรง

Docetaxel จับกับโปรตีนในพลาสมามากกว่าร้อยละ 95 และยา dexamethasone ไม่มีผลต่อการจับกับโปรตีนของ docetaxel

มีการศึกษาผลของ prednisone ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ docetaxel เมื่อให้ร่วมกับ dexamethasone ในขนาดยามาตรฐานซึ่งใช้เป็นยาป้องกันล่วงหน้า (premedication) ในผู้ป่วย 42 ราย พบว่ายา prednisone ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ docetaxel

การศึกษาระยะที่ 1 ที่ทำการประเมินผลของ capecitabine ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ docetaxel และผลของ docetaxel ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ capecitabine ได้แสดงให้เห็นว่า capecitabine ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ docetaxel (Cmax และ AUC) และ docetaxel ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ 5'DFUR ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์หลักของ capecitabine

การให้ยา docetaxel ร่วมกับ cisplatin และ fluorouracil ในผู้ป่วย 12 รายที่มี solid tumour ไม่มีผลใดๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัว

4. การศึกษาทางคลินิก

มะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การรักษาที่ใช้ยาเดี่ยว

มีการศึกษาระยะที่ 2 ทั้งหมด 8 การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยทั้งหมด 172 รายไม่เคยรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (ไม่เคยรับการรักษ) และผู้ป่วย 111 รายเคยรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อน (เคยรับการรักษ) ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 83 รายที่โรคนยังลุกลามในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย anthracycline (คือยา anthracycline) ในการศึกษาทางคลินิกเหล่านี้ ผู้ป่วยจำนวน 55 รายที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อนได้รับยา docetaxel ที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และผู้ป่วยจำนวน 117 รายที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อนและผู้ป่วย 111 รายที่ได้รับการรักษามาก่อนได้รับยาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร การศึกษาเหล่านี้ให้ docetaxel โดยหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ทุกสามสัปดาห์

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

ในการวิเคราะห์แบบ intent to treat ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อน อัตราการตอบสนองโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 47 โดยร้อยละ 9 ตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการตอบสนอง คือ 34 สัปดาห์ และ time to progression คือ 22 สัปดาห์

พบอัตราการตอบสนองสูงในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะภายในที่สำคัญ (visceral

metastases) (ร้อยละ 48.6 ในผู้ป่วย 35 รายที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อน)

ในผู้ป่วยซึ่งพบมะเร็งที่สองอวัยวะหรือน้อยกว่านั้น อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 58.6 และอัตราการตอบสนองในผู้ป่วยซึ่งพบมะเร็งที่สามอวัยวะหรือมากกว่านั้นคิดเป็นร้อยละ 29.4

พบอัตราการตอบสนองที่มีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายไปยังตับ (ร้อยละ 45 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน) และพบอัตราการตอบสนองเช่นเดียวกันในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน (ร้อยละ 55.5)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในการศึกษาระยะที่ 2

การวิเคราะห์แบบ intent to treat ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อน พบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวมคือร้อยละ 56 โดยมีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์อยู่ที่ร้อยละ 9.4 ในประชากรที่ได้รับการรักษามาก่อน อัตราการตอบสนองโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 48.6 โดยมีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์อยู่ที่ร้อยละ 3.6 ซึ่งรวมถึงอัตราการตอบสนองโดยรวมที่ร้อยละ 48.2 โดยมีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์อยู่ที่ร้อยละ 3.6 ของผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตอบสนองอยู่ที่ 30 สัปดาห์ในประชากรที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน 28 สัปดาห์ในประชากรที่เคยรับการรักษามาก่อน และ 27 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline เวลาจนถึงการรักษาล้มเหลว (time to treatment failure) อยู่ที่ 21 สัปดาห์ในประชากรที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน 19 สัปดาห์ในประชากรที่เคยรับการรักษามาก่อน และ 19 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline

ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรมีความสัมพันธ์กับความเป็นพิษที่สูงขึ้น

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะภายในที่สำคัญ (visceral metastases) มีอัตราการตอบสนองสูง (ร้อยละ 53.8 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน 78 ราย ร้อยละ 55.1 ในผู้ป่วยที่เคยรับการรักษามาก่อน 69 ราย และร้อยละ 53.1 ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline 49 ราย)

ในผู้ป่วยซึ่งพบมะเร็งที่สามอวัยวะหรือมากกว่านั้น อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 54.3 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน ร้อยละ 55.8 ในผู้ป่วยที่เคยรับการรักษามาก่อน และร้อยละ 50 ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline

พบอัตราการตอบสนองที่มีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังตับ (ร้อยละ 59.5 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน ร้อยละ 47.2 ในผู้ป่วยที่เคยรับการรักษามาก่อน และร้อยละ 40 ในกลุ่มย่อย

ของผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline) ในผู้ป่วยที่พบมะเร็งในอวัยวะภายในที่สำคัญนั้นก็พบผลตอบสนอง เช่นเดียวกัน (ร้อยละ 70.4 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อน ร้อยละ 63.6 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อน และร้อยละ 63.2 ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ดื้อยา anthracycline)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรในการศึกษาระยะที่ 3

ในการศึกษาระยะที่ 3 เชนจ์เปรียบเทียบ แบบมีการสุ่ม สองการศึกษา ซึ่งมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อยา alkylating agent จำนวน 326 รายและไม่ตอบสนองต่อยา anthracycline จำนวน 392 รายเข้าร่วมในการศึกษาที่ให้การรักษาด้วย docetaxel 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุก ๆ สามสัปดาห์ เป็นเวลาเจ็ดรอบการรักษาและสิบรอบการรักษา ตามลำดับ

ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา alkylating agent ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในค่ามัธยฐานของ time to progression หรือค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (median survival) ระหว่าง docetaxel (D; n = 161) และ doxorubicin (DX; n = 165; 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสามสัปดาห์) จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat และการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลได้จริง สำหรับการวิเคราะห์แบบ intent to treat ค่ามัธยฐานของ time to progression อยู่ที่ 5.9 เดือนสำหรับ docetaxel และ 4.9 เดือนสำหรับ doxorubicin (D-DX diff: 1.0 เดือน; ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval [CI]) 95% สำหรับ diff: -0.5 ถึง 1.9) ค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมคือ 14.7 เดือนสำหรับ docetaxel และ 14.3 เดือนสำหรับ doxorubicin (D-DX diff: 0.4 เดือน; 95% CI ของ diff: -1.9 ถึง 2.7) อัตราการตอบสนองของทั้งสองกลุ่มนั้นมีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญ: ร้อยละ 47.8 ในกลุ่ม docetaxel และร้อยละ 33.3 ในกลุ่ม doxorubicin (D-DX diff: ร้อยละ 14.5, 95% CI ของ diff: 3.9 ถึง 25.0) จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat

ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา anthracycline มีการเปรียบเทียบการใช้ docetaxel (n = 203) กับการใช้ mitomycin C ร่วมกับ vinblastine (MV; n = 189; 12 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกหกสัปดาห์ และ 6 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสามสัปดาห์ ตามลำดับ) ในการวิเคราะห์แบบ intent to treat นั้นพบว่า docetaxel เพิ่มอัตราการตอบสนอง (ร้อยละ 30 เทียบกับร้อยละ 11.6; D-MV diff: ร้อยละ 18.4; 95% CI ของ diff: 10.6 ถึง 26.2) ส่งผลให้ค่ามัธยฐานของ time to progression ยาวนานขึ้น (4.3 เดือนเทียบกับ 2.5 เดือน; D-MV diff: 1.8 เดือน; 95% CI ของ diff: 1.0 ถึง 2.4) และส่งผลให้ค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (median overall survival) ยาวนานขึ้น (11.5 เดือนเทียบกับ 8.7 เดือน; D-MV diff: 2.8 เดือน; 95% CI ของ diff: 0.1 ถึง 4.3) พบผลที่คล้ายคลึงกันจากการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลได้จริง

ในการศึกษาระยะที่ 3 แบบมีการสุ่ม ไม่ปกปิด ที่ดำเนินการในหลายศูนย์ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยา

docetaxel กับ paclitaxel ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ซึ่งควรได้รับยา anthracycline มาก่อน ผู้ป่วยทั้งหมด 449 รายถูกสุ่มให้ได้รับ docetaxel 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง หรือรับ paclitaxel 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลาสามชั่วโมง โดยมีกำหนดการให้ยาทุก ๆ สามสัปดาห์ในทั้งสองกลุ่ม ผลด้านประสิทธิภาพได้อธิบายไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ประสิทธิภาพของ docetaxel เทียบกับ paclitaxel ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (การวิเคราะห์แบบ intent-to-treat เว้นเสียแต่ว่าได้ระบุเป็นอย่างอื่น)

จุดยุติ (endpoint)	docetaxel 100 mg/m ² n=225	paclitaxel 175 mg/m ² n=224	p-value (ยังไม่ถูกปรับ)
ค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (เดือน) 95% CI	15.3 (13.3 – 18.5)	12.7 (10.5 – 14.8)	0.03
ค่า Time to Disease Progression Median (สัปดาห์) 95% CI	24.6 (20 - 30.1)	15.6 (13.4 – 18.1)	<0.01
*อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) (%) 95% CI	32.0 (25.9 – 38.1)	25.0 (19.3 – 30.7)	0.10
*อัตราการตอบสนองโดยรวมในประชากรที่สามารถประเมินผลได้จริง (%) 95% CI	37.0 (30.2 – 43.9)	26.0 (19.9 – 31.9)	0.01

* จุดยุติหลักของการศึกษา (primary study endpoint)

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุดในกลุ่ม docetaxel คือ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ภาวะมีไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ความผิดปกติในระบบประสาท อาการอ่อนเพลีย (asthenia) และภาวะของเหลวคั่ง พบเหตุการณ์ระดับ 3/4 ในกลุ่ม docetaxel (ร้อยละ 55.4) มากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม paclitaxel (ร้อยละ 23.0) ไม่มีรายงานพบความเป็นพิษที่ไม่ได้คาดการณ์ไว้สำหรับ docetaxel

การให้ยาร่วมกับ capecitabine

ในการศึกษาแบบมีการสุ่ม ไม่ปกปิด ทำในหลายศูนย์นั้นประเมินการให้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine แก่ผู้ป่วยทั้งหมด 511 รายที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่และ/หรือมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ที่ติดต่อกับยา anthracycline หรือกลับมาเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำหลังจากที่ได้รับการรักษาในสูตรที่มียา anthracycline หรือมะเร็งเต้านมกลับมาทำเรื้อหรือกลับมาเป็นซ้ำภายในสองปีหลังจากที่สิ้นสุดการรักษาเสริมด้วยสูตรที่มียา anthracycline ในการศึกษานี้ ผู้ป่วย 255 รายถูกสุ่มให้ได้รับ capecitabine (1,250 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละสองครั้งเป็นเวลาสองสัปดาห์ ตามด้วยระยะพักยาหนึ่งสัปดาห์) ร่วมกับ docetaxel (75 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ทุกสามสัปดาห์) ผู้ป่วย 256 รายได้รับ docetaxel 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเพียงขนานเดียว

การให้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine ส่งผลให้ time to progression อัตราการรอดชีวิตโดยรวม และอัตราการตอบสนองของอาสาสมัครดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาที่ใช้ docetaxel เป็นยาเดี่ยว ดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 มีการประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (Health related quality of life [HRQoL]) โดยใช้แบบสอบถาม European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC-QLQ) (C30 เวอร์ชัน 2 รวมไปถึง Breast Cancer Module BR23) พบว่า HRQoL ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มนั้นใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 2: ผลด้านประสิทธิภาพของการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน¹

พารามิเตอร์ของจุดยุติ (endpoint parameter)	Capecitabine /docetaxel N=255	Docetaxel N=256	ความ แตกต่าง	p-value
ค่า Time to Disease Progression Median [95% CI]	186 วัน [165, 198]	128 วัน [105, 136]	HR ² =0.643 [0.563, 0.770]	0.0001
ค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต [95% CI]	418 วัน [374, 492]	338 วัน [298, 362]	HR ² = 0.753 [0.603, 0.940]	0.0119
อัตราการตอบสนอง [95% CI]	41.6% [35.5, 47.9]	29.7% [24.2, 35.7]	11.9% [3.4, 20.0]	0.0058

¹ ประชากรที่ได้รับการสุ่มทั้งหมด การประเมินของผู้วิจัย

² สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio)

การให้ยาร่วมกับ trastuzumab (HER2+)

มีการศึกษาการให้ docetaxel ร่วมกับ trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เนื้องอกผลิต HER2 มากเกินไปและไม่เคยรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสำหรับโรคในระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วย 186 รายได้รับ docetaxel (100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) โดยให้ร่วมกับหรือไม่ให้ร่วมกับ

trastuzumab ซึ่งผู้ป่วยร้อยละ 60 เคยได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดที่มียา anthracycline มาก่อน การให้ docetaxel และ trastuzumab ร่วมกันให้ผลดีในผู้ป่วยไม่ว่าจะเคยได้รับการรักษาเสริมที่มียา anthracyclines มาก่อนหรือไม่ก็ตาม การทดสอบหลักที่ใช้ระบุ HER2 positivity ในการศึกษาสำคัญชิ้นนี้คือ immunohistochemistry (IHC) ผู้ป่วยส่วนน้อยได้รับการทดสอบโดยวิธี fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยร้อยละ 87 มีโรคที่เป็น IHC 3+ และผู้ป่วยร้อยละ 95 ที่เข้าร่วมในการศึกษามีโรคที่เป็น IHC 3+ และ/หรือ FISH เป็นบวก ผลด้านประสิทธิภาพได้สรุปไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ผลด้านประสิทธิภาพในการรักษาที่ใช้ docetaxel + trastuzumab ร่วมกัน

พารามิเตอร์	docetaxel ร่วมกับ trastuzumab ¹ n=92	docetaxel ¹ n=94
อัตราการตอบสนอง (95% CI) p-value**	61% (50, 71)	34% (25, 45)
p = 0.0002		
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตอบสนอง (เดือน) (95% CI) p-value*	11.4 (9.2, 15.0)	5.1 (4.4, 6.2)
p = 0.0002		
ค่ามัธยฐานของ TTP (เดือน) (95% CI) p-value*	10.6 (7.6, 12.9)	5.7 (5.0, 6.5)
p = 0.0001		
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (เดือน) (95% CI) p-value*	30.5 (26.8, ne) ²	22.1 (17.6, 28.9) ²
p = 0.0062		

¹ การวิเคราะห์แบบสมบูรณ (intent-to-treat) ² ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยประมาณ * p: การทดสอบ log-rank
 ** p: การทดสอบ Chi-square TTP: time to progression 'ne' บ่งชี้ว่าไม่สามารถประมาณค่าได้หรือยังไม่ถึงค่าเป้าหมายที่กำหนดไว้

การรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านม

การให้ยาร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide

ข้อมูลจากการศึกษาแบบมีการสุ่ม ไม่ปกปิด ที่ดำเนินการในหลายศูนย์สนับสนุนการใช้ docetaxel เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (node positive breast cancer) และมีคะแนน KPS (Karnofsky Performance Score) สูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ซึ่งมีอายุอยู่ระหว่าง 18 ถึง

70 ปี หลังจากที่ได้ทำการแบ่งประเภทตามจำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่มีค่าเป็นบวก (1-3, 4+) ผู้ป่วย 1,491 รายได้ถูกสุ่มให้รับ docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยให้ยาหนึ่งชั่วโมงหลังจากได้รับ doxorubicin 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ cyclophosphamide 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (กลุ่มการรักษา TAC) หรือรับ doxorubicin 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร แล้วตามด้วย fluorouracil 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ cyclophosphamide 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (กลุ่มการรักษา FAC) โดยให้ยาหนึ่งครั้งทุกสามสัปดาห์ในทั้งสองสูตรการรักษา เป็นเวลาหกรอบการรักษา การให้ยา docetaxel จะเป็นการหยุดเข้าหลอดเลือดดำนานหนึ่งชั่วโมง ยาอื่น ๆ ทั้งหมดจะให้โดยการฉีดทางหลอดเลือดดำในครั้งเดียวในวันที่ 1 มีการให้ G-CSF ในทั้งสองกลุ่มการรักษา เป็นยาป้องกันทุติยภูมิในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นเวลานาน หรือการติดเชื้อที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมด้วย (neutropenic infection) ผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาที่ได้รับ docetaxel ซึ่งยังเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้อย่างต่อเนื่องจะได้รับ G-CSF ต่อ และลดขนาดยาลงไปเป็น 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มการรักษา TAC ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อคือ ciprofloxacin 500 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 2 ครั้ง (สองครั้งต่อวัน) เป็นเวลาสิบวัน โดยเริ่มตั้งแต่วันที่ 5 ของแต่ละรอบการรักษา หรือเทียบเท่า ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มหลังจากที่ได้รับเคมีบำบัดรอบสุดท้าย ผู้ป่วยที่มี oestrogen receptors และ/หรือ progesterone receptors เป็นบวก ได้รับ tamoxifen 20 มิลลิกรัมทุกวันเป็นเวลานานถึงห้าปี แพทย์อาจสั่งให้มีการรักษาเสริมด้วยรังสีบำบัดตามแนวทางของสถาบันที่เข้าร่วม โดยผู้ป่วยร้อยละ 69 ที่ได้รับการรักษาในกลุ่ม TAC และผู้ป่วยร้อยละ 72 ที่ได้รับการรักษาในกลุ่ม FAC ได้รับรังสีบำบัดเป็นการรักษาเสริม

มีการวิเคราะห์ระหว่างกาล (interim analysis) โดยมีค่ามัธยฐานของการติดตามผลอยู่ที่ 55 เดือน พบว่าระยะที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease-free survival) ของกลุ่มการรักษา TAC ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มการรักษา FAC พบว่าเกิดการลุกลามของโรคในอาสาสมัครร้อยละ 23 ที่อยู่ในกลุ่มการรักษา TAC เมื่อเทียบกับอาสาสมัครร้อยละ 30 ในกลุ่มการรักษา FAC ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในกลุ่มการรักษา TAC มีความเสี่ยงในการกำเริบของโรคลดลงร้อยละ 28 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในกลุ่มการรักษา FAC (สัดส่วนความเสี่ยง = 0.72, 95% CI (0.59 ถึง 0.88), p = 0.001) นอกจากนี้ อัตราการรอดชีวิตโดยรวมก็ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มการรักษา TAC โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในกลุ่ม TAC มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่ม FAC (สัดส่วนความเสี่ยง = 0.70, 95% CI (0.53 ถึง 0.91), p = 0.008) ในกลุ่มการรักษา TAC ผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 12 เมื่อเทียบกับร้อยละ 17 ในกลุ่ม FAC

ในการศึกษาการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านม (TAX316) มีการให้ยา docetaxel ร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide ในผู้ป่วย 744 ราย ซึ่งผู้ป่วย 48 ราย (ร้อยละ 6) มีอายุ 65 ปีขึ้นไป จำนวนของผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรการรักษานี้ไม่เพียงพอที่จะระบุว่ามีความแตกต่างด้านความปลอดภัยและ

ประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยที่เป็นผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือไม่

มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในกลุ่ม TAC ตามปัจจัยการพยากรณ์โรคหลักที่กำหนดไว้ล่วงหน้า (ดูตารางที่ 4)

ตารางที่ 4: การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในกลุ่ม TAC

กลุ่มย่อยของผู้ป่วย	จำนวนของผู้ป่วย	ระยะที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค			อัตราการรอดชีวิตโดยรวม		
		สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio)*	95% CI	P	สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio)*	95% CI	P
จำนวน positive nodes							
รวม	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72
สถานะของ home receptor							
บวก	567	0.72	0.56-0.92	0.0076	0.69	0.48-1.00	0.0459
ลบ	178	0.69	0.49-0.97	0.0296	0.66	0.44-0.98	0.0389
สถานะของ Her-2 neu							
บวก	155	0.60	0.41-0.88	0.0088	0.74	0.45-1.20	0.22
ลบ	475	0.76	0.59-1.00	0.046	0.63	0.44-0.91	0.0135

* สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) ที่น้อยกว่า 1 บ่งชี้ว่า TAC มีความสัมพันธ์กับระยะรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ยาวนานกว่าเมื่อเทียบกับ FAC

พบว่า TAC ให้ผลดีทั้งในผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นบวกและเป็นลบ

การให้ยาร่วมกับ doxorubicin, cyclophosphamide และ trastuzumab และการให้ยาร่วมกับ carboplatin และ trastuzumab (HER2+)

มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ docetaxel เมื่อให้ร่วมกับ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งมีเนื้องอกที่ผลิต HER2 มากเกินไป (node positive และ node negative ความเสี่ยงสูง) สตรีทั้งหมด 3,222 รายผ่านการสุ่มในการศึกษานี้ และ 3,174 รายได้รับการรักษาด้วย: AC-T, AC-TH หรือ TCH

AC-T (กลุ่มควบคุม) ให้ยา doxorubicin 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทางหลอดเลือดดำร่วมกับ cyclophosphamide 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบการรักษา แล้วตามด้วย docetaxel 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 4 รอบการรักษา

AC-TH ให้ doxorubicin 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ cyclophosphamide 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบการรักษา หลังจากการรักษารอบสุดท้ายของ AC สามสัปดาห์จึงเริ่มให้ trastuzumab 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเป็นขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาทีในวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 5 แล้วตามด้วย trastuzumab 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัมโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาทีทุกสัปดาห์ โดยเริ่มในวันที่ 8 ของรอบการรักษาที่ 5 และให้ docetaxel 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมงในวันที่ 2 ของรอบการรักษาที่ 5 จากนั้นให้ docetaxel ในวันที่ 1 ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบการรักษา และหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบสุดท้ายเป็นเวลาสามสัปดาห์ เริ่มให้ trastuzumab 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์ (เป็นเวลา 1 ปีนับจากวันที่ได้รับยาในครั้งแรก)

TCH ให้ trastuzumab 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเป็นขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90 นาทีในวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 1 เท่านั้น แล้วตามด้วย trastuzumab 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที ทุกสัปดาห์ โดยเริ่มในวันที่ 8 จนถึงสามสัปดาห์หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบสุดท้าย ให้ docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในวันที่ 2 ของรอบการรักษาที่ 1 จากนั้นจึงให้ในวันที่ 1 ของรอบการรักษาครั้งต่อ ๆ ไปทั้งหมด โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วตามด้วย carboplatin (AUC 6 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร/นาที) โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30-60 นาที รวมเป็นการรักษาด้วย docetaxel และ carboplatin เป็นจำนวนหกรอบการรักษา และหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบสุดท้ายเป็นเวลาสามสัปดาห์ เริ่มให้ trastuzumab 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์ (เป็นเวลา 1 ปีนับจากวันที่ได้รับยาครั้งแรก)

คุณลักษณะของผู้ป่วยและโรคเมื่อเริ่มต้นการศึกษาในทั้ง 3 กลุ่มการรักษาที่มีความสมดุลกันเป็นอย่างดี

ระยะที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (Disease free survival; DFS) เป็นจุดยุติหลัก (primary endpoint) และ อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) เป็นจุดยุติรอง (secondary endpoint)

ผลของการวิเคราะห์ระหว่างกลาง (interim analysis) ครั้งที่สอง ซึ่งดำเนินการโดยมีค่ามัธยฐานของการติดตามผล 36 เดือน แสดงให้เห็นว่าการให้ docetaxel และ trastuzumab ร่วมกันเป็นส่วนหนึ่งของสูตรการรักษาเสริมที่มียา anthracycline (AC-TH) หรือไม่มียา anthracycline (TCH) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้และมี HER2 positive นั้นส่งผลให้ทั้ง DFS และ OS ยาวนานขึ้นทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (AC-T) สูตรการรักษา AC-TH และ TCH เพิ่มระยะที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรคอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ AC-T ที่ระดับนัยสำคัญ 0.003 สำหรับการวิเคราะห์ระหว่างกลาง (interim analysis) นี้ อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของ AC-TH ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของ TCH ไม่ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ AC-T ในการวิเคราะห์ระหว่างกลาง ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษาที่มียา trastuzumab สองกลุ่มการรักษา นั่นคือกลุ่ม AC-TH และ TCH ในด้าน DFS และ OS ผลด้านประสิทธิภาพได้สรุปไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: การให้ยา doxorubicin และ cyclophosphamide แล้วตามด้วย docetaxel ร่วมกับ trastuzumab หรือ docetaxel ร่วมกับ trastuzumab และ carboplatin (ประชากร intent to treat)

	ระยะที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (DFS)			การรอดชีวิตโดยรวม (OS)		
	AC-T n=1073	AC-TH n=1074	TCH n=1075	AC-T n=1073	AC-TH n=1074	TCH n=1075
การวิเคราะห์แบบแบ่งชั้นภูมิ (Stratified analysis)						
สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) ^a	ไม่มีข้อมูล	0.61	0.67	ไม่มีข้อมูล	0.58	0.66
95% CI	ไม่มีข้อมูล	(0.49-0.77)	(0.54-0.83)	ไม่มีข้อมูล	(0.40-0.83)	(0.47-0.93)
p-value ^b	ไม่มีข้อมูล	<0.0001	0.0003	ไม่มีข้อมูล	0.0024	0.0182

ร้อยละที่ปราศจากการ กำเริบ ที่ 3 ปี (95% CI)	80.9% (78.3-83.5%)	86.7% (84.4-89.0%)	85.5% (83.2-87.9%)	93.0% (91.2-94.8%)	95.5% (94.0-96.9%)	95.2% (93.7-96.6%)
ผลประโยชน์สัมบูรณ์ (absolute benefit) ^c		5.8% (2.3-9.2%)	4.6% (1.2-8.1%)		2.5% (0.2-4.8%)	2.2% (-0.1-4.5%)

AC-T = doxorubicin และ cyclophosphamide แล้วตามด้วย docetaxel; AC-TH = doxorubicin และ cyclophosphamide แล้วตามด้วย docetaxel โดยให้ร่วมกับ trastuzumab; TCH = docetaxel ให้ร่วมกับ trastuzumab และ carboplatin; CI = ช่วงความเชื่อมั่น; NA=ไม่มีข้อมูล

^a = สัมพันธ์กับ AC-T ประมาณค่าโดยใช้ Cox regression ซึ่งแบ่งชั้นภูมิตามจำนวนของต่อมน้ำเหลืองและสถานะของ hormonal receptor

^b = Stratified log-rank p-value;

^c = ผลประโยชน์สัมบูรณ์ (absolute benefit) ที่อยู่ในรูปของร้อยละที่ปราศจากการกำเริบ (event free) เมื่อเทียบกับ AC-T ที่ 3 ปี

ในการศึกษา นี้ มีผู้ป่วยร้อยละ 29 ที่เป็นโรค node negative ที่มีความเสี่ยงสูงรวมอยู่ด้วย ผลประโยชน์ที่สังเกตพบในกลุ่มประชากรรวมนั้นไม่ขึ้นกับสถานะของต่อมน้ำเหลือง ดูตารางที่ 6

ตารางที่ 6: ระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (ประชากร intent to treat) โดยแยกตามสถานะของต่อมน้ำเหลือง

	ผู้ป่วย node negative ที่มีความเสี่ยงสูง			ผู้ป่วย node positive		
	AC-T n=309	AC-TH n=306	TCH n=307	AC-T n=764	AC-TH n=768	TCH n=768
การวิเคราะห์แบบแบ่งชั้นภูมิ (Stratified analysis)						
สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) ^a	ไม่มีข้อมูล	0.36	0.52	ไม่มีข้อมูล	0.67	0.70
95% CI	ไม่มีข้อมูล	(0.19-0.68)	(0.30-0.92)	ไม่มีข้อมูล	(0.53-0.85)	(0.56-0.89)
p-value ^b	ไม่มีข้อมูล	0.0010	0.0209	ไม่มีข้อมูล	0.0008	0.0029

	ผู้ป่วย node negative ที่มีความเสี่ยงสูง			ผู้ป่วย node positive		
	AC-T n=309	AC-TH n=306	TCH n=307	AC-T n=764	AC-TH n=768	TCH n=768
ร้อยละที่ปราศจากการกำเริบที่ 3 ปี (95% CI)	88.0% (84.1-91.9%)	94.8% (91.9-97.8%)	93.0% (89.9-96.2%)	78.1% (74.9-81.3%)	83.6% (80.7-86.5%)	82.6% (79.6-85.6%)
ผลประโยชน์สัมบูรณ์ (absolute benefit) ^c		6.8% (1.9-11.7%)	5.1% (0.0-10.1%)		5.5% (1.2-9.8%)	4.6% (0.2-8.9%)

AC-T = doxorubicin และ cyclophosphamide แล้วตามด้วย docetaxel

AC-TH = doxorubicin และ cyclophosphamide แล้วตามด้วย docetaxel โดยให้ร่วมกับ trastuzumab TCH = docetaxel ให้ร่วมกับ trastuzumab และ carboplatin

CI = ช่วงความเชื่อมั่น

NA = ไม่มีข้อมูล

^a = โดยสัมพันธ์กับ AC-T ได้รับการประมาณค่าโดยใช้ Cox regression ซึ่งแบ่งชั้นภูมิตามจำนวนของต่อมน้ำเหลืองและสถานะของ hormonal receptor

^b = Stratified log-rank p-value

^c = ผลประโยชน์สัมบูรณ์ (absolute benefit) ในร้อยละที่ปราศจากการกำเริบ (event free) เมื่อเทียบกับ AC-T

การให้ยาพร้อมกับ cyclophosphamide

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบมีการสุ่ม เก็บข้อมูลไปข้างหน้า ศึกษาการให้ยา docetaxel ร่วมกับ cyclophosphamide (TC) โดยเปรียบเทียบกับสูตรการรักษามาตรฐานที่ให้ยา doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide (AC) ผลของการศึกษาอยู่ในรูปแบบของเอกสารตีพิมพ์สองฉบับเท่านั้น ผู้ป่วยทั้งหมด 1,016 รายที่เป็นมะเร็งเต้านมที่ลุกลามออกนอกท่อน้ำนมระยะ 1 ถึง 3 ที่สามารถผ่าตัดได้ถูกสุ่มให้การรักษาในกลุ่ม AC (60 และ 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับ ทุกสามสัปดาห์ n=510) สี่รอบการรักษาหรือรับการรักษาในกลุ่ม TC (75 มิลลิกรัมและ 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสามสัปดาห์ n=506) สี่รอบการรักษา เป็นการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดหลังผ่าตัดเพื่อตัดก้อนเนื้ออกปฐมภูมิออกแล้ว ผู้ป่วยต้องมีเนื้ออกปฐมภูมิที่ใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตรและเล็กกว่า 7 เซนติเมตร และไม่พบหลักฐานของมะเร็งในระยะแพร่กระจาย ไม่นอนุญาตให้ใช้เคมีบำบัดเบื้องต้นก่อนการผ่าตัด

กลุ่มการรักษาทั้งสองมีปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคในเกณฑ์ที่คล้ายคลึงกัน ซึ่งรวมถึง อายุ เชื้อชาติ ระยะโรค มิถุนวิทยา (histology) สถานะของ hormone receptor และสถานะของต่อมน้ำเหลือง เมื่อ

สิ้นสุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งสี่รอบการรักษา (ที่มีหรือไม่มีการรักษาด้วยรังสีบำบัดก็ตาม) ผู้ป่วยทุกรายที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มี hormone receptor positive จะได้รับ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี

หลังจากการติดตามผลมีขยฐาน 5 ปี พบว่าระยะที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (DFS) ในกลุ่ม TC ยาวขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่ม AC ในกลุ่มการรักษา TC ผู้ป่วย 435 รายจาก 506 ราย (ร้อยละ 86) ยังคงมีชีวิตอยู่และปราศจากโรค เมื่อเทียบกับผู้ป่วย 408 รายจาก 510 ราย (ร้อยละ 80) ในกลุ่มการรักษา AC (HR = 0.67; 95% CI 0.50 ถึง 0.94; p=0.015)

มะเร็งปอดชนิด non-small cell

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

การศึกษาระยะที่ 2 หนึ่งในโครงการดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 20 ราย ในการศึกษาทางคลินิกนี้ได้มีการให้ยา docetaxel ที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ทุกสามสัปดาห์ อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 10

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

การศึกษาระยะที่ 2 หกโครงการดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิด non-small cell ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยทั้งหมด 160 รายไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อน (ไม่เคยได้รับการรักษา) และผู้ป่วย 88 รายเคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดโดยใช้ยาที่มีส่วนประกอบของแพลตินัม (เคยได้รับการรักษา) ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 37 รายที่โรคยังเป็นมากขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาที่มีส่วนประกอบของแพลตินัม (ต่อการรักษาด้วยแพลตินัม) การศึกษาทางคลินิกเหล่านี้ให้ docetaxel ที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ทุกสามสัปดาห์

ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรมีความสัมพันธ์กับความเป็นพิษที่สูงขึ้น

ในการวิเคราะห์แบบ intent to treat ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน อัตราการตอบสนองโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 26.9 และในประชากรที่ได้รับรักษามาก่อนนั้นอยู่ที่ร้อยละ 17 ระยะเวลาที่รอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมดที่เคยได้รับการรักษามาก่อนและไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนคือ เก้าเดือนและแปดเดือน ตามลำดับ

มะเร็งรังไข่

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

มีการศึกษาการใช้ยา docetaxel ในการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุม 5 โครงการในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ชนิด

เยื่อบุผิว (epithelial ovarian cancer) ระยะลุกลาม ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ cisplatin หรือ carboplatin ผู้ป่วยเหล่านี้ (n = 377) รับประทาน docetaxel 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ทุกสามสัปดาห์

ในการวิเคราะห์ intent to treat ค่ามัธยฐานของ time to progression มีช่วงอยู่ระหว่าง 9.2 ถึง 13.1 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตอยู่ระหว่าง 7 ถึง 10.3 เดือน อัตราการตอบสนองโดยรวมอยู่ระหว่างร้อยละ 8.3 ถึง 24.0 และอัตราการตอบสนองสมบูรณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 2.8 ถึง 8.3

มะเร็งต่อมลูกหมาก

ในการศึกษาในระยะที่ 3 แบบมีการสุ่ม ทำในหลายศูนย์นั้น ได้มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของ docetaxel ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่การเจริญของมะเร็งไม่ขึ้นกับ androgen (androgen independent metastatic prostate cancer) (ดีต่อฮอร์โมน) ผู้ป่วยทั้งหมด 1,006 รายที่มี KPS สูงกว่าหรือเท่ากับ 60 ถูกสุ่มให้รับการรักษาในกลุ่มต่าง ๆ ดังต่อไปนี้:

- Docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสามสัปดาห์ เป็นจำนวนสิบลรอบการรักษา
- Docetaxel 30 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยให้ยาทุกสัปดาห์ในช่วงห้าสัปดาห์แรกของรอบการรักษานานหกสัปดาห์ เป็นจำนวนห้ารอบการรักษา
- Mitozantrone 12 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสามสัปดาห์ เป็นจำนวนสิบลรอบการรักษา

สูตรการรักษาทั้งสามสูตรนั้นจะมีการให้ยาร่วมกับ prednisone หรือ prednisolone 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้งอย่างต่อเนื่อง

ผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ทุกสามสัปดาห์ มีการรอดชีวิตโดยรวมที่ยาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย mitozantrone (p = 0.0094) การเพิ่มขึ้นของการรอดชีวิตที่พบในกลุ่มที่ได้รับ docetaxel ทุกสัปดาห์นั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาด้วย mitozantrone จุดยุติเชิงประสิทธิภาพ (efficacy endpoints) สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ทุกสามสัปดาห์เทียบกับกลุ่มควบคุมนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7: ประสิทธิภาพของ docetaxel ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่การเจริญของมะเร็งไม่ขึ้นกับ androgen (ดีต่อฮอร์โมน) (การวิเคราะห์แบบ intent to treat)

จุดยุติ (endpoint)	Docetaxel ทุก 3 สัปดาห์	Mitozantrone ทุก 3 สัปดาห์
จำนวนของผู้ป่วย	335	337

จุดยุติ (endpoint)	Docetaxel ทุก 3 สัปดาห์	Mitozantrone ทุก 3 สัปดาห์
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (เดือน)	18.9	16.5
95% CI	(17.0-21.2)	(14.4-18.6)
สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio)	0.761	-
95% CI	(0.619-0.936)	-
p-value ⁺	0.0094	-
จำนวนของผู้ป่วย	291	300
อัตราการตอบสนองด้าน PSA** (%)	45.4	31.7
95% CI	(39.5-51.3)	(26.4-37.3)
p-value [*]	0.0005	-
จำนวนของผู้ป่วย	153	157
อัตราการตอบสนองด้านอาการปวด (%)	34.6	21.7
95% CI	(27.1-42.7)	(15.5-28.9)
p-value [*]	0.0107	-
จำนวนของผู้ป่วย	141	137
อัตราการตอบสนองด้านเนื้องอก (%)	12.1	6.6
95% CI	(7.2-18.6)	(3.0-12.1)
p-value [*]	0.1112	-

⁺ การทดสอบ stratified log rank * เกณฑ์แบ่งนัยสำคัญทางสถิติ = 0.0175. ** PSA: แอนติเจนของต่อมลูกหมาก (prostate specific antigen)

มะเร็งศีรษะและคอ

การรักษา (induction therapy) แล้วตามด้วยรังสีบำบัด (TAX323)

การศึกษาระยะที่ 3 ที่มีการสุ่มไม่ปกปิด ทำในหลายศูนย์ (TAX323) ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ docetaxel เมื่อใช้เป็นการรักษานำในผู้ป่วยมะเร็งชนิด squamous cell ที่บริเวณศีรษะและคอ (SCCHN) ในการศึกษา ผู้ป่วย SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่อยู่ในระยะ 3/4 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งไม่ได้รับการรักษามาก่อน และมี performance status ขององค์การอนามัยโลก (World Health

Organization [WHO]) เป็น 0 หรือ 1 จำนวน 358 รายถูกสุ่มให้เข้ารับการรักษากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งจากสองกลุ่มการรักษา ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม docetaxel ได้รับ docetaxel (T) 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร แล้วตามด้วย cisplatin (P) 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตรในวันที่ 1 แล้วตามด้วย fluorouracil (F) 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ต่อวันโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่องในวันที่ 1 ถึง 5 โดยให้ยาตามสูตรการรักษาซ้ำทุกสามสัปดาห์เป็นจำนวนสี่รอบการรักษา ผู้ป่วยที่โรคไม่ลุกลามกว่าเดิมได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี (RT) ตามแนวทางของสถาบัน (TPF/RT) ผู้ป่วยในกลุ่มเปรียบเทียบได้รับ cisplatin 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรในวันที่ 1 แล้วตามด้วย fluorouracil 1,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (PF) โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่องในวันที่ 1 ถึง 5 และให้ยาตามสูตรการรักษาซ้ำทุกสามสัปดาห์เป็นจำนวนสี่รอบการรักษา ผู้ป่วยที่โรคไม่ลุกลามกว่าเดิมได้รับการรักษาด้วย RT ตามแนวทางของสถาบัน (PF/RT) หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นเวลาอย่างน้อยสี่สัปดาห์และสูงสุดเจ็ดสัปดาห์ ผู้ป่วยที่โรคไม่ลุกลามกว่าเดิมได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี (RT) ตามแนวทางของสถาบัน

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 77 ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเฉพาะที่แบบดั้งเดิม (conventional locoregional radiotherapy) ที่ขนาดรังสีรวม 66 ถึง 70 Gy (1.8 ถึง 2.0 Gy วันละหนึ่งครั้ง สัปดาห์ละห้าวัน) ในขณะที่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 23 ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบ accelerated/hyperfractionated (วันละสองครั้ง โดยมีระยะห่าง interfraction ต่ำสุดหกชั่วโมง สัปดาห์ละห้าวัน)

ขนาดรังสีรวมที่แนะนำคือ 70 Gy สำหรับแผนการฉายรังสีแบบ accelerated และ 74 Gy สำหรับแผนการฉายรังสีแบบ hyperfractionated ทั้งนี้ อนุญาตให้ผ่าตัดเนื้องอกออกหลังได้รับเคมีบำบัด ก่อนหรือหลังการฉายรังสี จุดยุติหลักในการศึกษานี้คือระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival [PFS]) ในกลุ่มการรักษา TPF ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มการรักษา PF โดยมีค่า $p = 0.0042$ (ค่ามัธยฐานของ PFS: 11.4 เทียบกับ 8.3 เดือน ตามลำดับ) และค่ามัธยฐานของระยะติดตามผลโดยรวมอยู่ที่ 33.7 เดือน ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวม (OS) ในกลุ่มการรักษา TPF ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มการรักษา PF (ค่ามัธยฐานของ OS: 18.6 เทียบกับ 14.5 เดือน ตามลำดับ) โดยลดความเสี่ยงต่อการตายลงไปร้อยละ 28 ค่า $p = 0.0128$ ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่คอหอยส่วนจมูก (nasopharynx) และช่องจมูก/โพรงอากาศข้างจมูกถูกคัดออกจากการศึกษานี้ ผลด้านประสิทธิภาพของการศึกษานี้ได้แสดงไว้ในตารางที่ 8

ตารางที่ 8: ประสิทธิภาพของ docetaxel เมื่อใช้เป็นการรักษาในผู้ป่วย SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (การวิเคราะห์แบบ intent-to-treat)

จุดยุติ (endpoint)	Docetaxel + cis + FU n=177	Cis + FU n=181
<p>ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตที่ปราศจากการลุกลามของโรค (เดือน)</p> <p>(95% CI)</p> <p>สัดส่วนความเสี่ยงที่ปรับแล้ว (Adjusted hazard ratio)</p> <p>(95% CI)</p> <p>* p-value</p>	<p>11.4</p> <p>(10.1 - 14.0)</p>	<p>8.3</p> <p>(7.4 - 9.1)</p>
	<p>0.70</p> <p>(0.55 - 0.89)</p> <p>0.0042</p>	
<p>ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (เดือน)</p> <p>(95% CI)</p> <p>สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio)</p> <p>(95% CI)</p> <p>** p-value</p>	<p>18.6</p> <p>(15.7 - 24.0)</p>	<p>14.5</p> <p>(11.6 - 18.7)</p>
	<p>0.72</p> <p>(0.56 - 0.93)</p> <p>0.0128</p>	
<p>อัตราการตอบสนองโดยรวมต่อเคมีบำบัด (%)</p> <p>(95% CI)</p> <p>*** p-value</p>	<p>67.8</p> <p>(60.4 - 74.6)</p>	<p>53.6</p> <p>(46.0 - 61.0)</p>
	<p>0.006</p>	
<p>อัตราการตอบสนองโดยรวมต่อการรักษาในการศึกษา (เคมีบำบัด ± รังสีบำบัด) (%)</p> <p>(95% CI)</p> <p>*** p-value</p>	<p>72.3</p> <p>(65.1 - 78.8)</p>	<p>58.6</p> <p>(51.0 - 65.8)</p>
	<p>0.006</p>	
<p>ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการตอบสนองต่อเคมีบำบัด ± รังสีบำบัด (เดือน)</p> <p>(95% CI)</p> <p>สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio)</p> <p>(95% CI)</p> <p>** p-value</p>	<p>n=128</p> <p>15.7</p> <p>(13.4 - 24.6)</p>	<p>n=106</p> <p>11.7</p> <p>(10.2-17.4)</p>
	<p>0.72</p> <p>(0.52 - 0.99)</p> <p>0.0457</p>	

สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) ที่น้อยกว่า 1 สนับสนุน docetaxel + cisplatin + FU

*Cox model (ปรับตามตำแหน่งเนื้ออกปฐมภูมิ ระยะทางคลินิก T และ N และ PSWHO)

**การทดสอบ log-rank

***การทดสอบ chi-square

พารามิเตอร์ด้านประโยชน์ทางคลินิก

คะแนนสุขภาพทั่วไป (global health score) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TPF นั้นเสื่อมถอยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย PF ($p = 0.01$ โดยใช้ EORTC QLQ-C30)

การวัดระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status scale) สำหรับศีรษะและคอซึ่งได้รับการออกแบบมาเพื่อวัดความผิดปกติทางการพูด (disturbances of speech) และการกินอาหารสนับสนุนการรักษาด้วย TPF อย่างมีนัยสำคัญ

ค่ามัธยฐานของเวลาจนถึงการเสื่อมถอยครั้งแรก (time to first deterioration) ของความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ในกลุ่มการรักษา TPF ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.0158$) (13.7 เดือน; 95% CI: 10.7 ถึง 21.0 เดือน) เมื่อเทียบกับกลุ่มการรักษา PF (8.3 เดือน; 95% CI: 7.3 ถึง 9.6 เดือน) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลกในระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม (odds ratio = 0.96, 95% CI: 0.66 ถึง 1.41) ไม่พบความแตกต่างในด้านความรุนแรงของอาการปวดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TPF หรือ PF

การรักษาด้วยเคมีบำบัด (Induction Chemotherapy) แล้วตามด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (TAX324)

มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ docetaxel เป็นการรักษาในผู้ป่วย SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่ (ในทางปฏิบัติแล้วไม่สามารถตัดออกได้ โอกาสที่จะรักษาให้หายขาดด้วยการผ่าตัดมีน้อย หรือมีโอกาที่จะสงวนอวัยวะไว้) ในการศึกษาระยะที่ 3 แบบมีการสุ่ม ไม่ปกปิด ที่ดำเนินการในหลายศูนย์ (TAX324) ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่คอดหอยส่วนจมูก และช่องจมูก/โพรงอากาศข้างจมูกถูกคัดออกจากการศึกษานี้ ในการศึกษา ผู้ป่วย 501 รายที่เป็น SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่ และมีระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลกอยู่ที่ 0 หรือ 1 ถูกสุ่มเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งในสองกลุ่มการรักษา ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม docetaxel ได้รับ docetaxel (T) 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในวันที่ 1 แล้วตามด้วย cisplatin (P) 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาทีถึงสามชั่วโมงแล้วตามด้วย fluorouracil (F) 1,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องจากวันที่ 1 ถึงวันที่ 4 และให้ยาตามสูตรการรักษาซ้ำทุกสามสัปดาห์เป็นจำนวนสามรอบการรักษา ผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีการลุกลามของโรคได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (CRT) ตามเกณฑ์การวิจัย (TPF/CRT) ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเปรียบเทียบได้รับ cisplatin (P) 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาทีถึงสามชั่วโมง แล้วตามด้วย fluorouracil (F) 1,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่าง

ต่อเนื่องจากวันที่ 1 ถึงวันที่ 5 และให้ยาตามสูตรการรักษาซ้ำทุกสามสัปดาห์เป็นจำนวนสามรอบการรักษา ผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีการลุกลามของโรคได้รับ CRT ตามเกณฑ์การวิจัย (PF/CRT)

ผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาด้วย CRT เป็นเวลาเจ็ดสัปดาห์หลังจากที่ได้รับการรักษาหน้าด้วยเคมีบำบัดโดยทิ้งระยะห่างอย่างน้อยสามสัปดาห์ และไม่นานไปกว่าแปดสัปดาห์หลังจากที่เริ่มการรักษารอบสุดท้าย (วันที่ 22 ถึงวันที่ 56 ของรอบการรักษาสุดท้าย) ในระหว่างการฉายรังสี ผู้ป่วยได้รับ carboplatin (AUC 1.5) ทุกสัปดาห์ โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง สูงสุดไม่เกินเจ็ด โดส การฉายรังสีดำเนินการด้วยอุปกรณ์ที่ใช้พลังงานสูง (megavoltage equipment) ด้วยวิธี fractionation วันละครั้ง (2 Gy ต่อวัน ห้าวันต่อสัปดาห์ เป็นเวลาเจ็ดสัปดาห์ ขนาดยารวม 70 ถึง 72 Gy) อาจพิจารณา ผ่าตัดเนื้องอกปฐมภูมิ และ/หรือคอเมือใดก็ได้หลังจากการรักษาด้วย CRT สิ้นสุดแล้ว

พบว่าจุดยุติหลักเชิงประสิทธิภาพ (primary efficacy endpoint) ในการศึกษานี้ คือ OS ในสูตรการรักษาที่มี docetaxel นั้น ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (การทดสอบ log rank $p = 0.0058$) เมื่อเทียบกับ PF (ค่ามัธยฐาน OS: 70.6 เทียบกับ 30.1 เดือน ตามลำดับ) โดยมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับ PF (สัดส่วนความเสี่ยง (HR) = 0.70, 95% CI = 0.54 ถึง 0.90) จุดยุติรอง (secondary efficacy endpoint) คือ PFS แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงในการลุกลามของโรคหรือการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 29 และค่ามัธยฐานของ PFS เพิ่มขึ้นอีก 22 เดือน (35.5 เดือนในกลุ่ม TPF และ 13.1 เดือนในกลุ่ม PF) นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี HR เท่ากับ 0.71; 95% CI 0.56 ถึง 0.90; การทดสอบ log rank $p = 0.004$ ผลด้านประสิทธิภาพได้แสดงไว้ในตารางที่ 9

ตารางที่ 9: ประสิทธิภาพของ docetaxel เมื่อใช้เป็นการรักษาหน้าแล้วตามด้วยเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วย SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่ (การวิเคราะห์แบบ intent to treat)

จุดยุติ (endpoint)	Docetaxel + Cis + FU n=255	Cis + FU n=246
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวม (เดือน) (95% CI)	70.6 (49.0 – ไม่มีข้อมูล)	30.1 (20.9 – 51.5)
สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) (95% CI)	0.70 (0.54 – 0.90)	
* p-value	0.0058	
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (เดือน) (95% CI)	35.5 (19.3 – ไม่มีข้อมูล)	13.1 (10.6 – 20.2)

จุดยุติ (endpoint)	Docetaxel + Cis + FU n=255	Cis + FU n=246
สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) (95% CI) ** p-value	0.71 (0.56 – 0.90) 0.004	
อัตราการตอบสนองโดยรวมที่ดีที่สุด (CR + PR) ต่อการรักษานำด้วยเคมีบำบัด (%) (95% CI) *** p-value	71.8 (65.8 – 77.2)	64.2 (57.9 – 70.2)
อัตราการตอบสนองโดยรวมที่ดีที่สุด (CR + PR) ต่อการรักษาที่ใช้ในการศึกษา [การรักษานำด้วย เคมีบำบัด ± เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี] (%) (95% CI) *** p-value	76.5 (70.8 – 81.5)	71.5 (65.5 – 77.1)
	0.209	

สัดส่วนความเสี่ยง (Hazard ratio) ที่ต่ำกว่า 1 สนับสนุน docetaxel + cisplatin + FU

* การทดสอบ log-rank ที่ยังไม่ได้ปรับ

** การทดสอบ log-rank ที่ยังไม่ได้ปรับ ยังไม่ได้ปรับสำหรับการเปรียบเทียบพหุคูณ

*** การทดสอบ Chi-square ยังไม่ได้ปรับสำหรับการเปรียบเทียบพหุคูณ

N/A – ไม่มีข้อมูล

5. ข้อบ่งใช้

มะเร็งเต้านม

- การให้ยา docetaxel ร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด operable node-positive
- การให้ยา docetaxel ร่วมกับ doxorubicin ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายในรายที่ยังไม่ได้รับการรักษาที่เป็นพิษต่อเซลล์สำหรับอาการดังกล่าว
- การให้ยา docetaxel ขนานเดี่ยว (monotherapy) มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่เป็นพิษต่อเซลล์ สูตรยาเคมีบำบัดครั้งก่อนหน้าควรเป็นสูตรที่มียากลุ่ม anthracycline หรือ alkylating agent
- การให้ยา docetaxel ร่วมกับ capecitabine มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่เป็นพิษต่อเซลล์ สูตรยาเคมีบำบัด

ครึ่งก่อนหน้าควรเป็นสูตรที่มียาในกลุ่ม anthracycline

มะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer

- Docetaxel มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer ระยะลุกลาม เฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับเคมีบำบัดด้วยยากกลุ่มอนุพันธ์แพลตินัมมาก่อน
- การให้ยา docetaxel ร่วมกับ cisplatin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer กลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ในรายที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสำหรับอาการนี้มาก่อน

มะเร็งต่อมลูกหมาก

การให้ยา docetaxel ร่วมกับ prednisone หรือ prednisolone มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่การเจริญของมะเร็งไม่ขึ้นกับ androgen (androgen independent metastatic prostate cancer) (ดื้อต่อฮอร์โมน)

มะเร็งกระเพาะอาหาร

การให้ยา docetaxel ร่วมกับ cisplatin และ 5-FU มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย รวมทั้งมะเร็งของรอยต่อระหว่างกระเพาะและหลอดอาหารที่ยังไม่เคยได้รับเคมีบำบัดสำหรับรักษาอาการระยะแพร่กระจายมาก่อน

มะเร็งศีรษะและคอ

การให้ยา docetaxel ร่วมกับ cisplatin และ 5-FU (TPF) มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด squamous cell ที่บริเวณศีรษะและคอระยะลุกลามเฉพาะที่

มะเร็งรังไข่

การให้ยา docetaxel ร่วมกับ carboplatin เป็นทางเลือกในการรักษาอันดับแรก (first-line) ของมะเร็งที่เยื่อบุผิวรังไข่

6. ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่มีประวัติปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา docetaxel หรือส่วนประกอบอื่นใดในตำรับ

ผู้ป่วยที่มีค่านิวโทรฟิลเริ่มต้นน้อยกว่า 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องอย่างรุนแรง

สตรีมีครรภ์หรือสตรีให้นมบุตร

ข้อห้ามใช้สำหรับยาอื่น ๆ นั้นยังถือเป็นข้อห้ามใช้ด้วยในกรณีที่ใช้ยาเหล่านั้นร่วมกับยาฉีด docetaxel

7. ข้อควรระวัง

ควรใช้ยาฉีด docetaxel เฉพาะในหน่วยงานที่มีความชำนาญในการให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์ และควรให้ยาภายใต้การกำกับดูแลของแพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็งวิทยาที่มีคุณสมบัติเท่านั้น

การให้ยาป้องกันล่วงหน้า (Premedication)

ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันล่วงหน้า (premedication) ก่อนที่จะได้รับยาฉีด docetaxel แต่ละครั้ง ยาป้องกันล่วงหน้า (premedication) ประกอบไปด้วยยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น dexamethasone 16 มิลลิกรัม/วัน (เช่น 8 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง) เป็นเวลาสามวัน โดยเริ่มก่อนการให้ยาฉีด docetaxel หนึ่งวันนั้นสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะของเหลวคั่ง และความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ดูหัวข้อ ภาวะของเหลวคั่งและปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ด้านล่าง และโปรดดูเพิ่มเติมที่ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก ยาป้องกันล่วงหน้า (premedication) คือ dexamethasone ชนิดรับประทาน 8 มิลลิกรัม 12 ชั่วโมง 3 ชั่วโมง และ 1 ชั่วโมงก่อนการให้ยา docetaxel โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ

โลหิตวิทยา

การกีดการทำงานของไขกระดูกและผลทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ ของ docetaxel นั้นรวมถึง ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดของ docetaxel (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาทางคลินิก) ระดับนิวโทรฟิลลดลงต่ำสุดที่เวลามัธยฐาน 7 วัน แต่ระยะดังกล่าวอาจเร็วขึ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนหลายหน ควรตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดบ่อยครั้งในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับ docetaxel ผู้ป่วยไม่ควรได้รับการรักษาด้วย docetaxel อีกจนกว่าระดับของนิวโทรฟิล จะสูงกว่าหรือเท่ากับ 1.5×10^9 /ลิตร เท่านั้น

ไม่ควรให้ยาฉีด docetaxel แก่ผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลตั้งต้นต่ำกว่า 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร ควรตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดบ่อยครั้งในผู้ป่วยทุกรายในระหว่างที่รับการรักษาด้วย docetaxel ผู้ป่วยไม่ควรรับการรักษาด้วยยาฉีด docetaxel อีกจนกว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลจะกลับมามีอยู่ในระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำขั้นรุนแรง (จำนวนนิวโทรฟิลน้อยกว่า 0.5×10^9 เซลล์/ลิตร เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน) ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาฉีด docetaxel แนะนำให้ลดขนาดยาในรอบการรักษาครั้งต่อ ๆ ไปหรือใช้มาตรการรักษาตามอาการที่เหมาะสม อาจให้ G-CSF ล่วงหน้าเพื่อลดความเสี่ยงของความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TPF และ TAC ควรได้รับ G-CSF แบบป้องกันเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ซับซ้อน (ภาวะเป็นไขร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ [febrile neutropenia], ภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นเวลานาน หรือภาวะติดเชื้อร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ) ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาดังกล่าวอย่างต่อเนื่องควรได้รับยา G-CSF เพื่อป้องกันอย่างต่อเนื่องและลดขนาดยาของยาฉีด docetaxel ลง (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยที่ได้รับ TPF และ TAC ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

เมื่อใช้เป็นการรักษาเสริมสำหรับการรักษามะเร็งเต้านม ต้องมีการตรวจติดตามทางโลหิตวิทยาเนื่องจากความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไขกระดูกเสื่อม (myelodysplasia) หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด myeloid ตามมาภายหลัง (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

อาการทางระบบทางเดินอาหาร

แนะนำให้ระมัดระวังโดยเฉพาะความเสี่ยงการเกิดอาการแทรกซ้อนทางระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา หัวข้อ ข้อควรระวัง และหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการในระหว่างรอบการรักษาแรกหรือรอบการรักษาที่สองของสูตรการรักษาที่มี docetaxel อาการลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบอาจเกิดขึ้นเมื่อใดก็ได้และสามารถทำให้เสียชีวิตได้เร็วที่สุดในวันแรกที่ยาเริ่มให้ผลในการรักษา ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการเริ่มแรกของความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหารร้ายแรงอย่างใกล้ชิด

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

ควรสังเกตปฏิกิริยาภูมิไวเกินในผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วงเริ่มให้ยาครั้งแรกและครั้งที่สอง ปฏิกิริยาภูมิไวเกินนี้อาจเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาทีหลังจากที่เริ่มให้ยา ในระหว่างการให้ยา หรือทันทีหลังจากให้ยาฉีด docetaxel เข้าหลอดเลือด ดังนั้นจึงควรมีอุปกรณ์ในการแก้ไขภาวะความดันโลหิตต่ำและหลอดลมหดเกร็งเตรียมพร้อมไว้ อาการที่พบบ่อยคือ อาการหน้าแดง ผื่นโดยมีหรือไม่มีอาการคัน แขน หน้าอก ปวดหลัง หายใจลำบาก และมีไข้หรือหนาวสั่นเหตุจากยา หากเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินขึ้น อาการเล็กน้อย เช่น หน้าแดง หรือเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ขึ้นที่ผิวหนัง ไม่จำเป็นต้องหยุดใช้ยา อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงขึ้น เช่น ความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรง หลอดลมหดเกร็ง หรือมีผื่น/รอยแดงที่

ผิวหนังทั้งตัว ต้องหยุดการใช้ยาฉีด docetaxel ทันทีและให้การรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยที่เคยเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินขั้นรุนแรงไม่ควรได้รับยาฉีด docetaxel อีก ผู้ป่วยที่เคยเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา paclitaxel อาจเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยา docetaxel รวมถึงปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่รุนแรงกว่า ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในช่วงที่เริ่มการรักษาด้วยยา docetaxel

ปฏิกิริยาที่ผิวหนัง

โดยทั่วไปแล้ว ปฏิกิริยาที่ผิวหนังที่สามารถหายเป็นปกติได้มักมีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง ปฏิกิริยาต่างๆ เป็นลักษณะการเกิดผื่น รวมไปถึงผื่นแดงเฉพาะที่ ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วพบที่บริเวณมือ เท้า (รวมถึงถึง hand and foot syndrome ขั้นรุนแรง) แต่ก็พบที่แขน ใบหน้า หรือช่วงอกได้ด้วยเช่นกัน และบ่อยครั้งมักพบร่วมกับอาการคัน โดยทั่วไป ผื่นจะเกิดขึ้นภายในหนึ่งสัปดาห์หลังจากที่ได้รับ docetaxel โดยการหยุดเข้าหลอดเลือด มีรายงานพบอาการแพ้ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อยเท่า เช่น มีผื่นและตามมาด้วยการลอกของผิวหนัง แต่ถึงขั้นต้องหยุดการรักษาด้วยยา docetaxel ชั่วคราวหรือถาวรเพียงน้อยครั้ง ความผิดปกติที่เล็บมีลักษณะเป็นภาวะมีสารสีน้อยกว่าปกติ (hypopigmentation) หรือภาวะมีสารสีมากกว่าปกติ (hyperpigmentation) อาการปวดและเล็บแยกตัวออกจากผิวหนัง (onycholysis)

มีรายงานการเกิด cutaneous lupus erythematosus และ bullous eruptions เช่น erythema multiforme, ความเปลี่ยนแปลงในลักษณะโรคหนังแข็ง (scleroderma) และปฏิกิริยาแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และผื่นแบบ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) จากการใช้ docetaxel แต่พบได้น้อยมาก ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของปฏิกิริยาที่ผิวหนังชนิดร้ายแรงและเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด หากอาการและอาการแสดงบ่งชี้ว่าปฏิกิริยาเหล่านี้เกิดขึ้น ควรพิจารณาหยุดการใช้ยา docetaxel ในบางกรณี ปัจจัยหลายอย่าง เช่น การติดเชื้อร่วม ยาที่ใช้ร่วม และโรคที่เป็นอยู่ก่อนแล้วอาจมีส่วนทำให้เกิดอาการเหล่านี้ได้

ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน

มีรายงานความเป็นพิษที่หู ความผิดปกติของการได้ยิน และ/หรือสูญเสียการได้ยิน รวมไปถึง อาการที่เกิดร่วมกับการใช้ยาที่เป็นพิษต่อหูอื่น ๆ แต่พบได้น้อย

ความผิดปกติของตา

มีรายงานการเกิดภาวะ Cystoid Macular Oedema (CMO) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel ผู้ป่วยที่เกิดความบกพร่องทางการมองเห็นควรได้รับการตรวจทางจักษุวิทยาอย่างครบสมบูรณ์โดยทันที ในกรณีที่วินิจฉัยพบว่าเกิดภาวะ Cystoid Macular Oedema ควรหยุดการให้ยา docetaxel และเริ่มต้นการรักษาที่

เหมาะสม

ภาวะของเหลวคั่ง

การให้ยาป้องกันล่วงหน้า ซึ่งประกอบด้วยยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น dexamethasone 16 มิลลิกรัม/วัน (เช่น 8 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง) เป็นเวลาสามวัน โดยเริ่มให้ยาหนึ่งวันก่อนที่จะให้ยา docetaxel เว้นแต่จะมีข้อห้ามใช้ สามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะของเหลวคั่ง รวมถึงความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินได้ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

อาการบวมที่แขนขา (peripheral oedema) มักเริ่มที่แขนหรือขาส่วนล่าง และอาจเกิดอาการบวมทั่วร่างกายหลังจากนั้น โดยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 3 กิโลกรัมหรือมากกว่า อุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะของเหลวคั่งเพิ่มขึ้นตามการสะสมยา แต่ก็มีรายงานในผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงต้นของการรักษาเช่นกัน ค่ามัธยฐานของขนาดยาสะสมจนถึงการเกิดอาการสำหรับการรักษาที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร คือ 524 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และสำหรับการรักษาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร คือ 509 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (ไม่มีการให้ยาป้องกันล่วงหน้า) และ 797 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (มีการให้ยาป้องกันล่วงหน้า) ภาวะของเหลวคั่งจะค่อย ๆ หายเป็นปกติหลังหยุดการรักษาด้วย docetaxel ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel เป็นยาขนานเดียวที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ค่ามัธยฐานของขนาดยาสะสมจนถึงต้องหยุดการรักษานั้นสูงกว่า 1,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และค่ามัธยฐานของเวลาจนกระทั่งภาวะของเหลวคั่งหายเป็นปกติ คือ 16.4 สัปดาห์ (ช่วง 0 ถึง 42 สัปดาห์)

ภาวะของเหลวคั่งไม่ได้เกิดร่วมกับการบวมหรือความดันโลหิตต่ำรุนแรง ผู้ป่วยที่มีภาวะของเหลวคั่งรุนแรง เช่น น้ำในเยื่อหุ้มปอด น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ และน้ำในช่องท้อง ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดกว่าเดิม

อาจให้การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการบวมที่แขนขาด้วยวิธีการมาตรฐาน

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ

มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome) โรคปอดอักเสบ/ปอดบวมอินเตอร์สตีเชียม (interstitial pneumonia/pneumonitis) โรคปอดอักเสบอินเตอร์สตีเชียม (interstitial lung disease) โรคพังผืดสะสมในปอด (pulmonary fibrosis) และภาวะการหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ซึ่งอาจนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ร้ายแรงถึงชีวิต มีรายงานการเกิดภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี (radiation pneumonitis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมกับการใช้ยา นี้ หากเกิดความผิดปกติใหม่ที่ปอดหรือความผิดปกติเดิมแย่ลง ควรเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สังเกตอาการเพิ่มเติม

ทันที และให้การรักษาย่างเหมาะสม และควรหยุดการรักษาด้วย docetaxel จนกว่าจะทราบผลการวินิจฉัย การดูแลแบบประคับประคองแต่เนิ่น ๆ อาจช่วยให้อาการทุเลาลงได้ และต้องประเมินประโยชน์ที่จะได้รับจากการกลับมารักษาด้วย docetaxel อีกครั้งอย่างรอบคอบก่อนตัดสินใจ

ระบบประสาท

พบอาการแสดง และ/หรืออาการทางระบบประสาทการรับรู้ขั้นรุนแรงในผู้ป่วย ซึ่งทำให้ต้องลดขนาดยา (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

พิษต่อหัวใจ

พบภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ร่วมกับ trastuzumab โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังจากที่ได้รับ การรักษาด้วยเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracycline (doxorubicin และ epirubicin) โดยอาจมีอาการปานกลางถึงรุนแรง และมีรายงานการเสียชีวิต

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการรักษาด้วย docetaxel ร่วมกับ trastuzumab ควรได้รับการประเมินหัวใจก่อนเริ่มการรักษา ควรมีการเฝ้าติดตามการทำงานของหัวใจต่อไปในระหว่างการรักษา (เช่น ทุกสามเดือน) เพื่อช่วยระบุผู้ป่วยที่อาจเกิดภาวะการทำงานผิดปกติของหัวใจ

กลุ่มอาการ Tumour Lysis Syndrome

มีรายงานพบกลุ่มอาการ tumour lysis syndrome จากการใช้ docetaxel หลังรอบการรักษา (cycle) ที่หนึ่งหรือสอง (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดกลุ่มอาการ tumour lysis syndrome (เช่น ผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง ภาวะกรดยูริกเกินในเลือด (hyperuricemia) ก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่ เกิดการลุกลามของโรคที่รวดเร็ว) ควรได้รับการตรวจติดตามอาการอย่างใกล้ชิด แนะนำให้แก้ไขการขาดน้ำและรักษาภาวะกรดยูริกสูงก่อนเริ่มการรักษา

สารยับยั้ง CYP3A4

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ docetaxel ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง (เช่น ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin และ voriconazole) (ดูหัวข้อ อันตรกิริยากับยาอื่น)

ข้อควรระวังเพิ่มเติมเมื่อใช้เป็นการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ในมะเร็งเต้านม

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ซับซ้อน

สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ซับซ้อน (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นเวลานาน ภาวะเป็นไขร่วมกับนิว

โทรฟิลต่ำ [febrile neutropenia] หรือการติดเชื้อ) ควรพิจารณาให้ยา G-CSF เพิ่มเติมและการลดขนาดยา_ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

อาการทางระบบทางเดินอาหาร

อาการปวดท้องและกดเจ็บ มีไข้ ท้องเสีย ตั้งแต่ในระยะแรก ไม่ว่าจะ มีหรือไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ อาจเป็นอาการเริ่มแรกของความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหารร้ายแรง จึงควรได้รับการประเมินและรักษาโดยทันที

ภาวะหัวใจล้มเหลว (CHF)

ควรเฝ้าระวังอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวในระหว่างการรักษาและในระยะติดตามผล

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด TAC สำหรับมะเร็งเต้านมที่มีผลการตรวจต่อมน้ำเหลืองเป็นบวก พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวสูงขึ้นในช่วงปีแรกหลังการรักษา (ดูหัวข้อ ผลข้างเคียง)

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เมื่อใช้เป็นการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านม ต้องตรวจติดตามทางโลหิตวิทยาเนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไขกระดูกเสื่อม (myelodysplasia) หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด myeloid ในภายหลัง

ปริมาณแอลกอฮอล์ในยา

ยานี้ docetaxel มีส่วนประกอบของเอทานอล

ปริมาณแอลกอฮอล์ในยานี้เป็นอันตรายต่อผู้ที่เป็โรคพิษสุรา

ต้องคำนึงถึงปริมาณแอลกอฮอล์ในยานี้เมื่อใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร เด็ก และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับหรือโรคลมชัก

ควรคำนึงถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับระบบประสาทส่วนกลาง

การให้ยานี้ร่วมกับยาที่มีส่วนประกอบของโพรพิลีนไกลคอลหรือเอทานอล อาจนำไปสู่การสะสมของเอทานอล และก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็กซึ่งกระบวนการเมตาบอลิซึมยังพัฒนาไม่เต็มที่หรือยังทำงานได้น้อย

ผู้ป่วยที่ภาวะตับบกพร่อง

ควรตรวจการทำงานของตับ (liver function test; LFT) ตั้งแต่เริ่มต้นและก่อนการรักษาแต่ละรอบการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel ขนาด 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ซึ่งมีค่า transaminase ในซีรัม (ALT และ/หรือ AST) เพิ่มขึ้นกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติเกิน 1.5 เท่า และค่า alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติเกิน 2.5 เท่า จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงสูงขึ้น เช่น ภาวะพิษรุนแรงถึงตาย รวมถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต อาการใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) การติดเชื้อ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ปากอักเสบ และอ่อนเพลีย ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีค่า LFT สูงขึ้นคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าบิลิรูบินในซีรัมสูงขึ้น และ/หรือมีค่า ALT และ AST สูงกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติเกิน 3.5 เท่า และมีค่า alkaline phosphatase สูงกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติเกิน 6 เท่า ไม่มีคำแนะนำเรื่องการลดขนาดยา และไม่ควรรใช้ docetaxel เว้นเสียแต่จะมีข้อบ่งชี้ที่จำเพาะ

ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ในการรักษาที่ใช้ร่วมกันหลายชนิด

ผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง

ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel

ผลต่อการเจริญพันธุ์

การศึกษาในหนูถีบจักรแสดงให้เห็นว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 144 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หรือ 30 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วันเป็นเวลาห้าวันมีความสัมพันธ์กับการฝ่อของอัณฑะ (testicular atrophy) tubular germinal epithelium เสื่อมหรือเกิดการก่อตัวของแร่ธาตุ (mineralization), Leydig cell hyperplasia และ epididymal hypospermia และ follicular atresia ในรังไข่ การศึกษาในหนูขาวแสดงให้เห็นว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 120 มิลลิกรัม/ตารางเมตรมีความสัมพันธ์กับการฝ่อของอัณฑะ (testicular atrophy) การฝ่อของเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell atrophy) Leydig cell hyperplasia และการก่อตัวของแร่ธาตุ (mineralisation) การศึกษาในสัตว์ฟันแทะบ่งชี้ว่ายา docetaxel อาจทำให้ระบบสืบพันธุ์บกพร่อง นอกจากนี้ การศึกษาในหนูขาวได้แสดงให้เห็นว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 0.9 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วันแก่หนูขาวทั้งสองเพศมีความสัมพันธ์กับการลดลงของจำนวนลูกสัตว์เฉลี่ยต่อครอกทั้งใน corpora lutea การฝังตัวของไข่ในมดลูก (implantations) และตัวอ่อนที่มีชีวิต และการเพิ่มขึ้นของจำนวนตัวอ่อนที่ตายในครรภ์และถูกดูดกลืนทั้งในช่วงต้น (early resorption) และทั้งหมด (total

resorption) นอกจากนั้น การให้ขนาดยาที่สูงขึ้นในทั้งสองเพศ (เพศผู้ 1.8 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน เพศเมีย 1.35 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาจนกว่าจะผสมพันธุ์ การเพิ่มขึ้นของจำนวนของแม่พันธุ์ที่เกิดการดูดซึมกลับทั้งหมด (total resorption) และการลดลงของน้ำหนักตัวอ่อนเพศผู้ในท้อง

ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของผลไม่พึงประสงค์ที่มีต่อการเจริญพันธุ์ในเพศชายหรือเพศหญิงออกไปได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้เพศชายที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ขอรับคำปรึกษาทางด้านการเก็บรักษาตัวอสุจิ ก่อนการรักษา และแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายที่มีเจตนาที่จะมีบุตรหลังการรักษา พิจารณาขอรับคำปรึกษาทางพันธุกรรมเป็นรายบุคคล

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ (Category D¹)

Docetaxel อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์หากให้ยานี้แก่สตรีที่ตั้งครรภ์ จึงห้ามใช้ยา docetaxel ในระหว่างตั้งครรภ์

ตรวจพบกัมมันตภาพรังสีจากตัวอ่อนในท้องหลังจากให้ยา docetaxel ที่ติดฉลากรังสีทางหลอดเลือดดำแก่หนูขาวที่ตั้งท้อง ยา docetaxel แสดงความเป็นพิษต่อเอมบริโอ (embryotoxic) และมีความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้อง (fetotoxic) หนูขาวและกระต่าย เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 0.9 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ยา docetaxel ทำให้ corpora lutea ลดลง การฝังตัวของไข่ในมดลูกน้อยลง การดูดซึมกลับและการเสียชีวิตของเอมบริโอและตัวอ่อนในท้องในหนูขาวเพิ่มขึ้น ไม่มีหลักฐานการเกิดภาวะวิรูปของตัวอ่อนเมื่อให้ docetaxel ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยาสูงถึง 1.8 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หรือ 1.2 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในหนูขาวและกระต่าย ตามลำดับ แต่พบว่าตัวอ่อนในท้องมีน้ำหนักลดลงและการสร้างกระดูกของตัวอ่อนล่าช้า

ลูกสัตว์จากหนูขาวที่ได้รับ docetaxel 1.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วันทางหลอดเลือดดำตั้งแต่ท้องแก่ไปจนถึงช่วงหย่านมมีอาการแสดงของภาวะพัฒนาการล่าช้า ไม่มีการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์

หากมีการใช้ docetaxel ในระหว่างที่ตั้งครรภ์ หรือหากผู้ป่วยเกิดตั้งครรภ์ในระหว่างที่รับการรักษาด้วยยานี้ ควรแจ้งผู้ป่วยให้ทราบถึงอันตรายที่อาจเป็นไปได้ ควรแนะนำสตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วยยานี้ และให้แจ้งแพทย์ที่ให้การรักษาในทันทีหากเกิดเหตุการณ์เช่นนี้ขึ้น

¹ Category D: ยาที่เป็นเหตุ สงสัยว่าเป็นเหตุ หรืออาจสงสัยว่าจะเป็นเหตุให้เพิ่มอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางโครงสร้างของทารกในครรภ์มนุษย์หรือความเสียหายที่ไม่สามารถกลับสู่สภาพปกติได้ ยาเหล่านี้ยังอาจมีผลที่ไม่พึงประสงค์ทางเภสัชวิทยาด้วยเช่นกัน

การคุมกำเนิดในเพศชายและเพศหญิง

จากข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และพันธุกรรม สตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ควรได้รับคำแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาด้วย docetaxel และเป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 6 เดือนหลังใช้ยาครั้งสุดท้าย

จากข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษทางพันธุกรรม ผู้ป่วยชายที่มีคู่เป็นสตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ควรได้รับคำแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาด้วย docetaxel และเป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 3 เดือนหลังใช้ยาครั้งสุดท้าย

การใช้ในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ตรวจพบกัมมันตภาพรังสีในน้ำนมหลังจากให้ยา docetaxel ที่ติดฉลากด้วยกัมมันตรังสีทางหลอดเลือดดำ แก่หนูขาวที่ให้นมลูก ลูกของหนูขาวที่ได้รับ docetaxel 1.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วันทางหลอดเลือดดำ ระหว่างท้องแก่และให้นมมีอาการแสดงของพัฒนาการล่าช้า ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า docetaxel ถูกขับออกมาทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ จึงแนะนำให้สตรีงดให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel และเป็นเวลา 1 สัปดาห์หลังใช้ยาครั้งสุดท้าย

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่ทราบข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลที่แน่ชัดของ docetaxel ในเด็ก

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีอายุเท่ากับหรือสูงกว่า 60 ปีที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ร่วมกับ capecitabine พบว่าอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในระดับ 3 หรือ 4 ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษา และการถอนตัวออกจากการรักษา ก่อนเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี

การใช้ยาในผู้ที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนเพศชาย (castration-resistant prostate cancer)

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 333 รายที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ทุก 3 สัปดาห์ ซึ่งเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อการรักษาด้วยการยับยั้งฮอร์โมนเพศชาย ผู้ป่วย 209 ราย มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า และผู้ป่วย 68 ราย มีอายุมากกว่า 75 ปี ไม่พบความแตกต่างด้านประสิทธิภาพระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา docetaxel ทุก 3 สัปดาห์ พบว่าอุบัติการณ์ของโลหิตจาง การติดเชื้อ การเปลี่ยนแปลงที่เล็บ ภาวะเบื่ออาหาร (anorexia) น้ำหนักลดใน

ผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า เพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 10 หรือมากกว่านั้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า

การใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ที่เป็โรคมะเร็งเต้านม

ไม่มีข้อมูลการใช้ยา docetaxel ร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี

สัดส่วนของผู้ป่วยสูงอายุคือ ร้อยละ 5.5 และร้อยละ 6.6 ในสูตรการรักษา AC-TH และ TCH ตามลำดับ แต่ ข้อมูลนี้ยังมีอยู่จำกัดเกินกว่าจะหาข้อสรุปเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นตามอายุได้ (น้อยกว่า 65 ปี เทียบกับมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี)

จากผู้ป่วย 174 รายและผู้ป่วย 251 รายที่ได้รับ docetaxel ร่วมกับ cisplatin และ fluorouracil (TPF) เป็น การรักษานำสำหรับ SCCHN ในการศึกษา TAX323 และการศึกษา TAX324 มีผู้ป่วยเพียง 18 ราย (ร้อย ละ 10) และ 32 ราย (ร้อยละ 13) ตามลำดับที่มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า จำนวนของผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา ตามสูตรการรักษานี้ไม่เพียงพอที่จะระบุว่าผู้ป่วยสูงอายุตอบสนองต่อยาแตกต่างจากผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า หรือไม่ ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย TPF ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

ความเป็นพิษต่อยีน

Docetaxel ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในการทดสอบการกลายพันธุ์ของยีนในแบคทีเรียหรือ CHO/HPRT แต่ชักนำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมในการทดสอบความผิดปกติของโครโมโซมในหลอดทดลอง และในการทดสอบไมโครนิวเคลียสภายในร่างกายหนู

ฤทธิ์ก่อมะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาความเป็นไปได้ในการก่อมะเร็งของ docetaxel อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากกลไกการ ออกฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ docetaxel อาจเป็นสารก่อมะเร็ง

8. การขับขี้นานพาทะหรือการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลที่มีต่อความสามารถในการขับขี้นและการใช้เครื่องจักร ผู้ป่วยควรงดการขับขี้นหรือใช้ เครื่องจักรจนกว่าจะทราบว่า docetaxel ไม่ส่งผลกระทบต่อความสามารถเหล่านี้

ปริมาณของเอทานอลใน docetaxel อาจทำให้ความสามารถในการขับขี้นหรือการใช้เครื่องจักรบกพร่องได้ ปริมาณแอลกอฮอล์ที่มีอยู่ในขนาดยา 200 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ (โดยอิงจาก 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร พื้นที่ผิวร่างกาย 2.0 ตารางเมตร) นั้นประกอบไปด้วยเอทานอลบริสุทธิ์ 1.8 กรัม

โดยประมาณ

9. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกอย่างเป็นทางการเพื่อประเมินอันตรกิริยาของยา docetaxel กับยาอื่น ๆ

การศึกษาในหลอดทดลอง บ่งชี้ว่าไอโซเอ็นไซม์ใน cytochrome P450 3A subfamily เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของ docetaxel ในตับมนุษย์ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ากระบวนการเปลี่ยนแปลงยา docetaxel ถูกยับยั้งโดย ciclosporin, terfenadine, ketoconazole, erythromycin และ troleandomycin และถูกยับยั้งแต่ต่ำกว่าโดย doxorubicin, vinorelbine, vinblastine และ nifedipine และถูกกระตุ้นโดย dexamethasone, phenobarbitone และ clofibrate และไม่ได้รับผลกระทบจาก cimetidine, ranitidine, omeprazole, diazepam, imipramine, paracetamol, caffeine, tolbutamide และ quinidine ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P450 3A รุนแรงอาจส่งผลต่อเมตาบอลิซึมของ docetaxel ในร่างกายได้ จึงต้องระมัดระวังเมื่อให้ยาหลายขนานร่วมกัน

เภสัชจลนศาสตร์ของ docetaxel, doxorubicin และ cyclophosphamide ไม่ได้รับผลกระทบจากการให้ยาดังกล่าวร่วมกัน

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย 7 ราย พบว่าการให้ยา docetaxel ร่วมกับ ketoconazole ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor ที่มีฤทธิ์แรงทำให้การกำจัด docetaxel ลดลงอย่างมีนัยสำคัญถึงร้อยละ 49 ในกรณีของการให้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม CYP3A4 inhibitors การเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จาก docetaxel อาจเพิ่มสูงขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากเมตาบอลิซึมที่ลดลง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา docetaxel ร่วมกับยาในกลุ่ม CYP3A4 inhibitors ที่มีฤทธิ์แรง (เช่น ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin และ voriconazole) หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม CYP3A4 inhibitor ที่มีฤทธิ์แรงได้ ต้องเฝ้าสังเกตอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด และการปรับขนาดยาของ docetaxel อาจเหมาะสมในระหว่างที่ให้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม CYP3A4 inhibitor ที่มีฤทธิ์แรง

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาจับตัวกับโปรตีนในพลาสมามากกว่าร้อยละ 95 โดยมีโปรตีนที่สำคัญคือ อัลบูมิน alpha1-acid glycoprotein และไลโปโปรตีน (lipoproteins) dexamethasone, erythromycin, salicylate, sulfamethoxazole, diphenhydramine, propranolol, propafenone, phenytoin และ sodium valproate ไม่ส่งผลต่อการจับตัวของ docetaxel กับโปรตีนในพลาสมาในหลอดทดลอง docetaxel ไม่ส่งผลต่อการจับตัวของ digitoxin

การศึกษาในร่างกายบ่งชี้ว่าควรใช้ความระมัดระวังเมื่อให้ ketoconazole ร่วมกับ docetaxel เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญ

ควรให้ยา docetaxel ด้วยความระมัดระวังเมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors (เช่น ritonavir) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งและเป็นซับสเตรตของ cytochrome P450 3A

ปริมาณแอลกอฮอล์ในผลิตภัณฑ์ยานี้อาจส่งผลต่อฤทธิ์ของยาอื่น ๆ

10. อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิก

การใช้เป็นยาเดี่ยว

มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิด non-small cell และมะเร็งรังไข่

มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่พิจารณาแล้วว่ามีความเป็นไปได้ หรือน่าจะเกี่ยวข้องกับการเริ่มให้ยา docetaxel จากผู้ป่วย 75 รายที่ได้รับยาในขนาดยา 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยไม่ได้รับยาป้องกันล่วงหน้าตามที่แนะนำ และจากผู้ป่วย 2,106 ราย (ผู้ป่วย 2,045 รายมีค่า LFT ปกติ* และผู้ป่วย 61 รายมีค่า LFT สูง* เมื่อเริ่มต้น) ที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นตามที่ได้อ้างไว้ที่ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง โดยการหยดเข้าหลอดเลือด ทุกสามสัปดาห์โดยไม่มีการให้ยาป้องกันล่วงหน้า ผู้ป่วยเหล่านี้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาระยะที่ 2 และระยะที่ 3 จำนวน 40 โครงการในยุโรปและอเมริกาเหนือ (ผู้ป่วย 991 รายเป็นมะเร็งเต้านม ผู้ป่วย 668 รายเป็นมะเร็งปอดชนิด non-small cell และผู้ป่วย 447 มีเนื้องอกประเภทอื่นๆ หลากหลาย)

โดยทั่วไปแล้ว ข้อมูลด้านความปลอดภัยมีความคล้ายคลึงกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ในการรักษา มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิด non-small cell และมะเร็งรังไข่ ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 10: สรุปอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ที่ 75 และ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเป็นยาเดี่ยว

	ค่า LFT* ปกติที่ค่าตั้งต้น		ค่า LFT* สูงขึ้นที่ ค่าตั้งต้น
	75 mg/m ²	100 mg/m ²	100 mg/m ²
ขนาดยา docetaxel	75 mg/m²	100 mg/m²	100 mg/m²
จำนวนผู้ป่วย	n=75	n=2045	n=61
	%	%	%
ความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา			
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ			
ANC** < 2.0 เซลล์ x 10 ⁹ /ลิตร	-	95.5	96.4
ANC** < 0.5 เซลล์ x 10 ⁹ /ลิตร	73.0	75.4	87.5
มีใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ			
(มีใช้/ANC** < 0.5 เซลล์ x 10⁹/ลิตร)			
ตามผู้ป่วย	-	11.0	26.2
ตามรอบการรักษา	-	2.6*	8.7
(มีใช้/ANC** < 1 x 10⁹/ลิตร)			
ตามผู้ป่วย	5.0	-	-
ตามรอบการรักษา	1.5	-	-
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ			
< 100 เซลล์ x 10 ⁹ /ลิตร	6.7	8.0	24.6
โลหิตจาง			
< 110 กรัม/ลิตร	86.7	90.4	91.8
< 80 กรัม/ลิตร	9.0	8.8	31.1
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา			
ร่างกายทุกส่วน			
ภาวะของเหลวคั่ง			
ไม่ว่าจะมียาป้องกันล่วงหน้าหรือไม่			
ทุกระดับ	61.0	47.0	39.3
รุนแรง	9.3	6.9	8.2
การให้ยาป้องกันล่วงหน้า 3 วัน			
ทุกระดับ	-	[n=92] 64.1	[n=3] 66.7
รุนแรง	-	6.5	33.3
การติดเชื้อ			
โดยรวม	20.0	21.6*	32.8

	ค่า LFT* ปกติที่ค่าตั้งต้น		ค่า LFT* สูงขึ้นที่ ค่าตั้งต้น
ขนาดยา docetaxel	75 mg/m ²	100 mg/m ²	100 mg/m ²
จำนวนผู้ป่วย	n=75	n=2045	n=61
	%	%	%
รุนแรง	1.3	6.1*	16.4
อาการอ่อนเปลี้ย (asthenia)			
ทุกระดับ	56.0	61.8	52.5
รุนแรง	5.0	12.8	24.6
ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)	10.7	18.9	16.4
ปวดข้อ (arthralgia)	0.0	9.2	6.6
ระบบประสาท			
ประสาทการรับรู้ (neurosensory)			
ทุกระดับ	37.0	49.3	34.4
รุนแรง	1.3	4.3	0.0
ประสาทสั่งการ (neuromotor)			
ทุกระดับ	4.0	13.8	6.6
รุนแรง	0.0	3.6	1.6
ผิวหนัง			
ทุกระดับ	45.3	47.6	54.1
รุนแรง	1.3	4.8	9.8
ความผิดปกติที่เล็บ	50.0	30.6	23.0
ผมร่วง (alopecia)	92.0	75.8	62.3
ระบบทางเดินอาหาร			
คลื่นไส้	44.0	38.9	37.7
ท้องเสีย	28.0	38.7	32.8
อาเจียน	21.0	22.3	23.0
ปากอักเสบ (stomatitis)			
ทุกระดับ	10.7	41.7	49.2
รุนแรง	2.6	5.5	13.0
เยื่อเมือกอักเสบ (mucositis)	40.0	-	-

	ค่า LFT* ปกติที่ค่าตั้งต้น		ค่า LFT* สูงขึ้นที่ค่าตั้งต้น
ขนาดยา docetaxel	75 mg/m ²	100 mg/m ²	100 mg/m ²
จำนวนผู้ป่วย	n=75 %	n=2045 %	n=61 %
ปฏิกิริยาที่บริเวณที่หยดยาเข้าหลอดเลือดประกอบด้วย ภาวะมีสารสีมากกว่าปกติ (hyperpigmentation) การอักเสบ ผิวน้ำแดงหรือแห้ง หลอดเลือดดำอักเสบ หรือการรั่วจากหลอดเลือด (extravasation) และการบวมของหลอดเลือดดำ	5.6	4.4	3.3

* การทดสอบการทำงานของตับทั่วไป (LFT): เอนไซม์ transaminases น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ หรือเอนไซม์ alkaline phosphatase น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ หรือเอนไซม์ transaminases หรือเอนไซม์ alkaline phosphatase อย่างใดอย่างหนึ่งเพิ่มสูงถึงห้าเท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ
**ANC – การตรวจนับนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (absolute neutrophil count)

มีรายงานการเสียชีวิตเนื่องมาจากความเป็นพิษ (toxic death) ในผู้ป่วย 35 ราย (ร้อยละ 1.7) จากผู้ป่วย 2,045 รายที่มีค่าการทำงานของตับปกติเมื่อเริ่มต้นที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel เป็นยาเดี่ยวที่ขนาดยาตามที่ได้อ้างไว้ที่ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการเสียชีวิตจากติดเชื้อ (การติดเชื้อที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมด้วย [neutropenic infections] ปอดบวม [pneumonia] หรือภาวะพิษเหตุติดเชื้อ [sepsis]) คิดเป็นร้อยละ 80 ของการเสียชีวิตเนื่องมาจากความเป็นพิษ อุบัติการณ์ของการเสียชีวิตเนื่องมาจากความเป็นพิษในผู้ป่วยที่มี LFT สูงตั้งแต่ต้นนั้นสูงกว่า (ร้อยละ 9.8)

โดยทั่วไป ปฏิกิริยาภูมิไวเกินมักเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาทีหลังเริ่มหยดยาเข้าหลอดเลือด และมักมีระดับความรุนแรงต่ำถึงปานกลาง อาการที่ได้รับรายงานบ่อยคือ หน้าแดง ผื่นโดยมีหรือไม่มีอาการคันร่วมด้วย แขนหน้าอก ปวดหลัง หายใจลำบาก และมีไข้หรือหนาวสั่นเนื่องมาจากยา (ดูหัวข้อ ข้อควรระวังในการใช้ยา)

โลหิตวิทยา

การกวดการทำงานของไขกระดูกและปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ ของ docetaxel นั้นรวมไปถึงอาการดังต่อไปนี้:

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ G-CSF) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดนั้นสามารถหายเป็นปกติได้และไม่มีฤทธิ์สะสม ค่ามัธยฐานของจำนวนวันจนถึงระดับต่ำสุดคือ 7 วัน และค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงคือ 7 วัน

พบว่ามีอาการใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และการติดเชื้อรุนแรงร่วมกับจำนวนนิวโทรฟิลน้อยกว่า 0.5×10^9 /ลิตร ภาวะติดเชื้อต่างๆ (ระดับรุนแรง รวมไปถึงปอดบวมเนื่องมาจากการติดเชื้อ [sepsis pneumonia] ซึ่งมีการเสียชีวิตร้อยละ 1.7)

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เลือดออก (เกิดร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงในผู้ป่วยจำนวนน้อย) และโลหิตจาง (รุนแรง)

มีรายงานพบ disseminated intravascular coagulation (DIC) ซึ่งมักเกิดร่วมกับการติดเชื้อ หรือการทำงานของอวัยวะหลายระบบล้มเหลว (multiorgan failure)

ประสาทวิทยา

พบอาการแสดง และ/หรืออาการทางประสาทการรับรู้ (neurosensory signs and/or symptom) เล็กน้อยถึงปานกลางในผู้ป่วยร้อยละ 50 พบอาการทางประสาทการรับรู้ที่รุนแรง (ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน [paraesthesia] ความรู้สึกสัมผัสที่ผิดปกติ [dysaesthesia] อาการปวด รวมไปถึงปวดแสบปวดร้อน [burning]) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายร้อยละ 4.1 และส่งผลให้ต้องยุติการรักษาในผู้ป่วยร้อยละ 2 เหตุการณ์ทางระบบประสาทสั่งการ (ร้อยละ 13.8 โดยร้อยละ 4 มีอาการรุนแรง) ส่วนใหญ่แล้วเป็นลักษณะของการอ่อนแรง เมื่อเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น ต้องปรับขนาดยา หากอาการต่าง ๆ ยังคงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ควรยุติการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทในการศึกษาทางคลินิกและมีข้อมูลการติดตามผลจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยหายจากอาการโดยสมบูรณ์ พบว่าอาการหายเป็นปกติเองได้ โดยมีค่ามัธยฐานของจำนวนวันอยู่ที่ 81 วันจากวันที่เกิดอาการ (ช่วง 0 ถึง 741 วัน)

มีรายงานพบการชัก หรือหมดสติชั่วคราวในการใช้ docetaxel ซึ่งพบได้น้อย บางครั้งปฏิบัติการเหล่านี้เกิดขึ้นในระหว่างหยุดยาเข้าหลอดเลือด

ตับ

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยให้เป็นยาเดี่ยว พบว่าผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 5 มีการเพิ่มขึ้นของระดับ AST, ALT, บิลิรูบิน และ alkaline phosphatase ในซีรัมสูงกว่า 2.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบน้อยมาก

การรักษาที่ใช้ยาร่วมกันหลายประเภท (Combination Therapy)

มะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การให้ยาร่วมกับ capecitabine

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ตรงกับกับความเป็นพิษต่าง ๆ ที่ทราบว่าจะเกิดขึ้นในการรักษาที่ใช้เป็นยาเดี่ยว

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5) ที่ได้รับรายงานในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งให้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ และ/หรือมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (n = 251) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 11

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษา คือ 129 วันในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันหลายประเภท และ 98 วันในกลุ่มที่ใช้ยาเดี่ยว ผู้ป่วยทั้งหมด 66 ราย (ร้อยละ 26) ในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันหลายประเภท และผู้ป่วย 49 ราย (ร้อยละ 20) ในกลุ่มที่ใช้ยาเดี่ยวยุติการรักษาเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องลดขนาดยาเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ คือ ร้อยละ 65 ในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันหลายประเภท และร้อยละ 36 ในกลุ่มที่ใช้ยาเดี่ยว

ตารางที่ 11: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาซึ่งได้รับรายงานในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ร่วมกับ capecitabine

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Capecitabine 1250 mg/m ² วันละสองครั้ง ร่วมกับ docetaxel 75 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=255)	
	ทุกระดับ %	ระดับ ¾ %	ทุกระดับ %	ระดับ ¾ %
ระบบทางเดินอาหาร				
ปากอักเสบ (Stomatitis)	67	18	42	5
ท้องเสีย	64	14	45	5
คลื่นไส้	43	6	35	2
อาเจียน	33	4	22	1
ท้องผูก	14	1	12	-

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Capecitabine 1250 mg/m ² วันละสองครั้ง ร่วมกับ docetaxel 75 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=255)	
	ทุกระดับ %	ระดับ ¾ %	ทุกระดับ %	ระดับ ¾ %
ปวดท้อง	14	2	9	1
อาหารไม่ย่อย	12	-	5	<1
ปวดท้องส่วนบน	9	-	6	1
ปากแห้ง	5	-	4	-
ผิวหนัง				
Hand-foot syndrome	63	24	7	1
ผมร่วน	41	6	42	7
ความผิดปกติที่เล็บ	14	2	15	-
ผิวหนังอักเสบ (dermatitis)	8	-	9	1
ผื่นแดง (rash erythematous)	8	< 1	4	-
เล็บเปลี่ยนสี (nail discolouration)	6	-	4	<1
เล็บแยกตัวออกจากผิวหนัง (Onycholysis)	5	1	5	1
ทั่วไป				
อาการอ่อนเปลี้ย (asthenia)	23	3	22	5
ไข้	21	1	29	<1
อ่อนล้า	21	4	25	5
อาการอ่อนแรง (weakness)	13	1	9	2
ปวดที่แขนขา	9	<1	8	<1
ภาวะง่วงงุน (lethargy)	6	-	5	1
ปวด	6	-	2	-
ระบบประสาท				

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Capecitabine 1250 mg/m ² วันละสองครั้ง ร่วมกับ docetaxel 75 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=255)	
	ทุกระดับ %	ระดับ ¾ %	ทุกระดับ %	ระดับ ¾ %
การรับรสผิดปกติ	15	<1	14	<1
ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia)	11	<1	15	1
มีงง (dizziness)	9	-	6	<1
ปวดศีรษะ	7	<1	8	1
โรคที่ปลายประสาท (peripheral neuropathy)	5	-	10	1
ระบบหัวใจและหลอดเลือด				
แขนขาส่วนล่างบวม	14	1	12	1
เจ็บคอ	11	2	7	<1
หายใจลำบาก	7	1	9	<1
ไอ	6	<1	9	-
เลือดกำเดาไหล (epistaxis)	5	<1	5	-
เมตาบอลิซึม				
เบื่ออาหาร (anorexia)	12	1	10	1
ความอยากอาหารลดลง (decreased appetite)	10	-	4	-
ขาดน้ำ	8	2	5	1
น้ำหนักลดลง	6	-	4	-
ตา				
การหลั่งน้ำตาเพิ่มขึ้น	12	-	5	-

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Capecitabine 1250 mg/m ² วันละสองครั้ง ร่วมกับ docetaxel 75 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² /3 สัปดาห์ (n=255)	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
กล้ามเนื้อและกระดูก				
ปวดกล้ามเนื้อ	14	2	24	2
ปวดข้อ	11	1	18	2
ปวดหลัง	7	1	6	1
การติดเชื้อ				
การติดเชื้อราแคนดิดาในปาก	6	<1	7	<1
โลหิตวิทยา*				
ฮีโมโกลบินลดลง	13	4	11	4
มีไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenic fever)	21	16	21	21
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	3	3	2	2
ความผิดปกติของค่าชีวเคมีทางห้องปฏิบัติการ*				
alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น	51	1	48	2
บิลิรูบินเพิ่มขึ้น	23	9	6	3
AST เพิ่มขึ้น	42	3	37	4
ALT เพิ่มขึ้น	30	2	30	2
creatinine ในซีรัม	7	<1	4	-

* จัดระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติของแคนาดา เวอร์ชัน 1, ธันวาคม 2537

ความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการระดับ 3 และ 4 ที่พบบ่อยได้แสดงไว้ในตารางที่ 12

ตารางที่ 12: ความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการระดับ 3 และ 4 ที่พบบ่อย:

อาการไม่พึงประสงค์	capecitabine ร่วมกับ docetaxel (n=251)
ความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการ	ระดับ 3/4 %
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	63
โลหิตจาง	10
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	3
บิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinaemia)	9

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยหรือพบไม่บ่อยดังที่ได้แสดงไว้สำหรับการรักษาโดยใช้ capecitabine เป็นยาเดี่ยวอาจเกิดขึ้นในการรักษาที่ใช้เป็นยาร่วมได้ด้วยเช่นกัน โปรดดูข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่จะเกี่ยวข้องกับ capecitabine ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 5 ที่ได้รับการรักษาด้วย capecitabine ร่วมกับ docetaxel ได้ในเอกสารกำกับยา capecitabine

การให้ยาร่วมกับ *trastuzumab* (HER2+)

ดูตารางที่ 13

ตารางที่ 13: อาการไม่พึงประสงค์ (ทุกระดับ) ซึ่งได้รับรายงานในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ร่วมกับ *trastuzumab* สำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	docetaxel และ <i>trastuzumab</i> N=92 (%)
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณที่ฉีดยา	อาการอ่อนเพลีย (asthenia)	45
	ไข้	30
	อ่อนล้า	24
	การอักเสบของเยื่อเมือก (mucosal inflammation)	24
	แข็งทื่อ (rigors)	11
	ปวด	11
	เจ็บหน้าอก	10

ระบบอวัยวะของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	docetaxel และ trastuzumab N=92 (%)
	อาการเหมือนกับไขหวัดใหญ่	10
	ภาวะง่วงงุน (lethargy)	7
ความผิดปกติของผิวหนังและหนังกำพร้า	ผมร่วน	67
	ผื่น	24
	Erythema	23
ภาวะของเหลวคั่ง	ความผิดปกติที่เล็บ	16
	แขนขา (peripheral)	40
	น้ำหนักเพิ่ม	16
	บวมน้ำเหลือง (lymphoedema)	11
ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร	คลื่นไส้	45
	ท้องเสีย	43
	อาเจียน	29
	ท้องผูก	27
	ปากอึกเสบ	20
	อาหารไม่ย่อย	14
	ปวดท้อง	12
ความผิดปกติในระบบประสาท	ความรู้สึกร่วมสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia)	32
	ปวดศีรษะ	21
	การรับรสผิดปกติ (dysgeusia)	14
	ความรู้สึกล้นเกิน (hypoesthesia)	11

ระบบอวัยวะของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	docetaxel และ trastuzumab N=92 (%)
ความผิดปกติในระบบเลือดและน้ำเหลือง	ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ มีใช้ร่วมกับภาวะนิวโทร ฟิลต่ำ โลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	33 20 15 12
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ปวดที่แขนขา ปวดกระดูก	27 27 16 14
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ช่องอก และอวัยวะคั่นระหว่างปอด	ปวดหลัง เลือดกำเดาไหล อาการปวดคอหอยร่วม กล่องเสียง โพรงจมูกและคอหอย อักเสบ (nasopharyngitis) หายใจลำบาก ไอ น้ำมูกไหล (rhinorrhoea)	11 20 16 15 15 14 13 12
ความผิดปกติที่ตา	การหลั่งน้ำตาเพิ่มขึ้น เยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis)	21 12
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	เบื่ออาหาร	22

ระบบอวัยวะของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	docetaxel และ trastuzumab N=92 (%)
ความผิดปกติทางจิต	นอนไม่หลับ	12
การบาดเจ็บ การได้รับพิษ และอาการแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ	ความเป็นพิษที่เล็บ	11

อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 31) และอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 4 (ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 23) เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel เป็นยาเดี่ยว

ความเป็นพิษต่อหัวใจ

อุบัติการณ์ของโรคหัวใจล้มเหลวที่แสดงอาการในการศึกษาที่รักษาด้วย docetaxel และ trastuzumab เทียบกับการรักษาด้วย docetaxel เพียงขนานเดียวได้แสดงไว้ในตารางที่ 14

ตารางที่ 14: ภาพรวมอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางหัวใจ (n,%) [95% confidence limits]

	docetaxel และ trastuzumab n=92	docetaxel n=94
โรคหัวใจล้มเหลวที่แสดงอาการ (symptomatic heart failure)	2 (2.2%)	0%

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายมีค่าการบีบเลือดออกจากหัวใจเมื่อเริ่มต้นมากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel และ trastuzumab ผู้ป่วยร้อยละ 64 เคยได้รับยา anthracycline เป็นการรักษาเสริม เมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 55 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel เป็นยาขนานเดียว

ความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา

มีรายงานพบภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ระดับ 3/4 ในผู้ป่วยร้อยละ 32 ที่ได้รับ docetaxel และ trastuzumab

การรักษาเสริมของมะเร็งเต้านม

การให้ยาร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide

ตารางที่ 15 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญทางคลินิกซึ่งปรากฏขึ้นหลังให้ยา (treatment emergent adverse events [TEAE]) ซึ่งสังเกตพบในผู้ป่วย 744 รายที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสามสัปดาห์ร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide และในผู้ป่วย 736 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ใช้ในศึกษาเปรียบเทียบ

ตารางที่ 15: อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญทางคลินิกซึ่งปรากฏขึ้นหลังให้ยา (TEAE) ที่พิจารณาแล้วว่ามี ความเกี่ยวข้องกับการรักษาในการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Docetaxel 75 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=744		Fluorouracil 500 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=736	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
ผิวหนัง				
ผื่น	97.7	ไม่มีข้อมูล	97.1	ไม่มีข้อมูล
ความเป็นพิษที่ผิวหนัง (skin toxicity)	18.4	0.7	10.9	0.3
ความผิดปกติที่เล็บ	18.4	0.4	13.9	0.1
โลหิตวิทยา				
โลหิตจาง	91.5	4.3	71.7	1.6
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	71.4	65.5	82.0	49.3
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	39.4	2.0	27.7	1.2
มีไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	24.7	ไม่มีข้อมูล	2.5	ไม่มีข้อมูล
การติดเชื้อที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมด้วย (neutropenic infection)	12.1	ไม่มีข้อมูล	6.3	ไม่มีข้อมูล

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Docetaxel 75 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=744		Fluorouracil 500 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=736	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
ระบบทางเดินอาหาร				
คลื่นไส้	80.4	5.1	87.4	9.5
ปากอักเสบ	69.1	7.1	52.6	2.0
อาเจียน	42.6	4.3	58.2	7.3
ท้องเสีย	30.9	3.2	23.5	1.0
ท้องผูก	22.6	0.4	21.5	1.2
ปวดท้อง	7.3	0.5	3.3	0.0
ทั่วไป				
อาการอ่อนเพลีย (asthenia)	79.2	11.0	69.4	5.2
มีไข้โดยไม่พบว่ามี การติดเชื้อ	43.1	1.2	13.2	0.0
การติดเชื้อ*	27.2	3.2	17.4	1.4
แขนขาบวมหน้า	26.7	0.4	7.2	0.0
ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน	10.5	1.1	2.2	0.0
บวมหน้าเหลือง	0.3	0.0	0.0	0.0
นรีเวช (gynaecological)				
ภาวะขาดระดู (amenorrhoea)	57.6	ไม่มีข้อมูล	48.1	ไม่มีข้อมูล
ระบบประสาท				
การรับรสผิดปกติ (taste perversion)	27.4	0.7	15.1	0.0
Neuropathy sensory	23.8	0.0	7.9	0.0
Neuro-cortical	2.8	0.3	3.9	0.3

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Docetaxel 75 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=744		Fluorouracil 500 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=736	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
Neuropathy motor	2.8	0.0	1.5	0.0
Neuro-cerebellar	1.1	0.1	0.8	0.0
หมดสติชั่วคราว (syncope)	0.5	0.0	0.4	0.0
กล้ามเนื้อและกระดูก				
ปวดกล้ามเนื้อ	22.8	0.8	8.0	0.0
ปวดข้อ	15.1	0.4	5.7	0.3
หัวใจและหลอดเลือด				
ภาวะหัวใจล้มเหลว	0.0	1.6	0.0	0.5
ภาวะหลอดเลือดขยาย (vasodilatation)	20.3	0.9	15.9	0.4
หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac dysrhythmias)**	3.9	0.1	2.9	0.3
ความดันโลหิตต่ำ	1.5	0.0	0.5	0.0
หลอดเลือดดำอักเสบ	0.7	0.0	0.4	0.0
เมตาบอลิก				
เบื่ออาหาร	19.9	2.2	16.4	1.2
น้ำหนักเพิ่มหรือลด	15.2	0.3	9.2	0.0
ตา				
การหลั่งน้ำตาผิดปกติ	9.8	0.1	6.4	0.0

อาการไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย	Docetaxel 75 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=744		Fluorouracil 500 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 g/m ² n=736	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
เยื่อตาอักเสบ	4.6	0.3	6.0	0.1
ระบบทางเดินหายใจ				
ไอ	3.1	0.0	2.2	0.1

N/A: ไม่มีข้อมูล

*ไม่มีการเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม

**ผู้ป่วยหนึ่งรายเสียชีวิตเนื่องจากหัวใจล้มเหลวในกลุ่มการรักษา TAC

จากผู้ป่วย 744 รายที่ได้รับการรักษาด้วย TAC (docetaxel, doxorubicin และ cyclophosphamide) ผู้ป่วยร้อยละ 33.1 เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยา มีการลดขนาดยาเนื่องจากความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในร้อยละ 1 ของรอบการรักษาในกลุ่มการรักษาที่ใช้ TAC ผู้ป่วยร้อยละ 6 ที่ได้รับการรักษาด้วย TAC ต้องยุติการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งการมีไข้โดยไม่พบว่ามีอาการติดเชื้อ และการแพ้ยาเป็นเหตุผลที่พบบ่อยที่สุดในการถอนตัวออกจากการศึกษา ผู้ป่วยสองรายเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากที่ได้รับยาในการศึกษาครั้งสุดท้าย การเสียชีวิตของผู้ป่วย 1 รายได้รับการพิจารณาว่ามีความเกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการศึกษา

ไข้และการติดเชื้อ

พบว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ และมีไข้โดยที่ไม่พบว่ามีอาการติดเชื้อ ไม่พบว่ามีอาการเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อ

เหตุการณ์ทางระบบทางเดินอาหาร

นอกเหนือจากเหตุการณ์ทางระบบทางเดินอาหารที่ระบุไว้ในตารางที่ 15 แล้ว มีรายงานพบว่าผู้ป่วยสี่รายมีลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis)/ลำไส้เล็กอักเสบ (enteritis)/ลำไส้ใหญ่ทะลุ (large intestine perforation) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TAC ผู้ป่วยสองรายจากผู้ป่วยสี่รายนี้จำเป็นต้องยุติการรักษา ไม่มีการเสียชีวิต

เนื่องมาจากการเกิดเหตุการณ์เหล่านี้ในระหว่างที่ได้รับการรักษา

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด *myeloid/myelodysplastic syndrome*

ที่ค่ามัธยฐานของเวลาการติดตามผลที่ 83 เดือน พบว่าเกิด AML ในผู้ป่วยสามรายจากผู้ป่วย 744 ราย (ร้อยละ 0.4) ที่ได้รับ docetaxel, doxorubicin และ cyclophosphamide และเกิด AML ในผู้ป่วยหนึ่งราย จากผู้ป่วย 736 ราย (ร้อยละ 0.1) ที่ได้รับ fluorouracil, doxorubicin และ cyclophosphamide

อาการทางหัวใจและหลอดเลือด

มีรายงานเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดดังต่อไปนี้: หัวใจเต้นผิดจังหวะ (dysrhythmias) ทุกกระดับ (ร้อยละ 3.9) ความดันโลหิตต่ำ ทุกกระดับ (ร้อยละ 1.5) และภาวะหัวใจล้มเหลว (ร้อยละ 2.3 ที่ค่ามัธยฐานของเวลาติดตามผลที่ 70 เดือน) ผู้ป่วยหนึ่งรายเสียชีวิตเนื่องมาจากหัวใจล้มเหลว

ปฏิกิริยาอื่น ๆ ที่เกิดต่อเนื่อง

พบเหตุการณ์ต่อไปนี้เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องที่ค่ามัธยฐานของเวลาติดตามผลที่ 55 เดือน: ผม่วง ภาวะขาดระดู อาการทางประสาทการรับรู้ (neurosensory) และแขนขาบวมหน้า ในกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดต่อเนื่องไปจนถึงระยะการติดตามผลในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 1 นั้น เหตุการณ์ส่วนใหญ่หายเป็นปกติได้อย่างไรก็ตาม พบว่าภาวะขาดระดูและภาวะบวมหน้าเหลืองยังคงอยู่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TAC

การให้ยาร่วมกับ *doxorubicin, cyclophosphamide* และ *trastuzumab* และร่วมกับ *carboplatin* และ *trastuzumab (HER2+)*

ดูตารางที่ 16

ตารางที่ 16: อาการไม่พึงประสงค์ (AE) ที่เกี่ยวเนื่องกับการรักษาในการศึกษาที่เกิดขึ้นในช่วงใด ๆ ในระหว่างการศึกษา: **safety population** (อุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ของ AE ที่ไม่เกี่ยวกับหัวใจ: อุตติการณ์ที่เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 สำหรับ AE ที่เกี่ยวกับหัวใจ)

อาการไม่พึงประสงค์ (คำศัพท์ตาม NCI-CTC)	AC-T n=1050		AC-TH n=1068		TCH n=1056	
	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)
ผมร่วง	1029 (98.0)	0	1047 (98.0)	0	1012 (95.8)	0
อีโมโกลบิน ^a	957 (91.1)	25 (2.4)	1036 (97.0)	34 (3.2)	1017 (96.3)	61 (5.8)
คลื่นไส้	916 (87.2)	61 (5.8)	931 (87.2)	57 (5.3)	853 (80.8)	49 (4.6)
เม็ดเลือดขาว (leucocytes) ^a	878 (83.6)	540 (51.4)	929 (87.0)	643 (60.2)	877 (83.0)	507 (48.0)
นิวโทรฟิล ^a	859 (81.8)	664 (63.2)	922 (86.3)	761 (71.3)	859 (81.3)	696 (65.9)
อ่อนล้า (fatigue)	844 (80.4)	71 (6.8)	868 (81.3)	71 (6.6)	849 (80.4)	73 (6.9)
ปากอักเสบ/คอหอยอักเสบ	663 (63.1)	38 (3.6)	694 (65.0)	32 (3.0)	547 (51.8)	15 (1.4)
อาเจียน	571 (54.4)	61 (5.8)	591 (55.3)	68 (6.4)	416 (39.4)	32 (3.0)
SGPT (ALT) ^a	506 (48.2)	7 (0.7)	579 (54.2)	19 (1.8)	561 (53.1)	25 (2.4)
ภาวะของเหลวคั่ง ^{a,b}	533 (50.8)	14 (1.3)	558 (52.2)	16 (1.5)	539 (51.0)	15 (1.4)
ปวดกล้ามเนื้อ	515 (49.0)	49 (4.7)	544 (50.9)	52 (4.9)	353 (33.4)	15 (1.4)
ท้องเสีย	395 (37.6)	31 (3.0)	484 (45.3)	55 (5.1)	589 (55.8)	52 (4.9)
Neuropathy-sensory	464 (44.2)	23 (2.2)	478 (44.8)	20 (1.9)	316 (29.9)	6 (0.6)
SGOT (AST) ^a	426 (40.6)	2 (0.2)	454 (42.5)	9 (0.8)	401 (38.0)	11 (1.0)
ปวดข้อ	372 (35.4)	30 (2.9)	424 (39.7)	32 (3.0)	230 (21.8)	11 (1.0)
การเปลี่ยนแปลงที่เล็บ	487 (46.4)	0	423 (39.6)	0	246 (23.3)	0
เกล็ดเลือด ^a	296 (28.2)	10 (1.0)	350 (32.8)	13 (1.2)	667 (63.2)	57 (5.4)
ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ	353 (33.6)	248 (23.6)	311 (29.1)	213 (19.9)	340 (32.2)	226 (21.4)
การรับรสผิดปกติ	297 (28.3)	0	290 (27.2)	0	312 (29.5)	0
ท้องผูก	276 (26.3)	6 (0.6)	289 (27.1)	10 (0.9)	232 (22.0)	6 (0.6)
ผื่น/ผิวหนังลอก (desquamation)	224 (21.3)	16 (1.5)	277 (25.9)	14 (1.3)	241 (22.8)	4 (0.4)
ร้อนวูบวาบ/หน้าแดง	220 (21.0)	0	230 (21.5)	0	192 (18.2)	0
น้ำตาไหล	191 (18.2)	0	228 (21.3)	3 (0.3)	109 (10.3)	0
Alkaline phosphatase ^a	202 (19.2)	3 (0.3)	206 (19.3)	3 (0.3)	215 (20.4)	3 (0.3)

อาการไม่พึงประสงค์ (คำศัพท์ตาม NCI-CTC)	AC-T n=1050		AC-TH n=1068		TCH n=1056	
	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)
เบื่ออาหาร	214 (20.4)	5 (0.5)	205 (19.2)	5 (0.5)	222 (21.0)	5 (0.5)
อาหารไม่ย่อย/อาการแสบร้อนกลางอก	150 (14.3)	3 (0.3)	203 (19.0)	3 (0.3)	211 (20.0)	4 (0.4)
ปวดศีรษะ	163 (15.5)	4 (0.4)	175 (16.4)	6 (0.6)	160 (15.2)	3 (0.3)
หายใจลำบาก	156 (14.9)	8 (0.8)	166 (15.5)	16 (1.5)	157 (14.9)	18 (1.7)
น้ำหนักเพิ่ม	114 (10.9)	3 (0.3)	159 (14.9)	3 (0.3)	154 (14.6)	2 (0.2)
การติดเชื้อโดยไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	105 (10.0)	17 (1.6)	135 (12.6)	20 (1.9)	98 (9.3)	16 (1.5)
ปวดท้องหรือตะคริวที่ท้อง	108 (10.3)	3 (0.3)	132 (12.4)	4 (0.4)	141 (13.4)	5 (0.5)
นอนไม่หลับ	106 (10.1)	0	119 (11.1)	1 (0.1)	93 (8.8)	0
มีไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	95 (9.0)	95 (9.0)	116 (10.9)	116 (10.9)	103 (9.8)	103 (9.8)
มีไข้ (โดยไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ)	95 (9.0)	3 (0.3)	116 (10.9)	4 (0.4)	70 (6.6)	3 (0.3)
ปฏิกิริยาแพ้/ภาวะภูมิไวเกิน	75 (7.1)	12 (1.1)	105 (9.8)	15 (1.4)	139 (13.2)	26 (2.5)
ปวดกระดูก	97 (9.2)	10 (1.0)	104 (9.7)	4 (0.4)	67 (6.3)	1 (0.1)
การติดเชื้อร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3/4	83 (7.9)	83 (7.9)	98 (9.2)	98 (9.2)	81 (7.7)	81 (7.7)
อาการปวด	98 (9.3)	4 (0.4)	86 (8.1)	4 (0.4)	57 (5.4)	0
เยื่อตาอักเสบ	84 (8.0)	5 (0.5)	86 (8.1)	0	35 (3.3)	0
มีงง/หน้ามืด (Dizziness/lightheadedness)	65 (6.2)	1 (0.1)	78 (7.3)	7 (0.7)	70 (6.6)	4 (0.4)
Creatinine ^a	39 (3.7)	7 (0.7)	72 (6.7)	5 (0.5)	102 (9.7)	6 (0.6)
ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่มือและเท้า (hand-foot skin reaction)	84 (8.0)	20 (1.9)	72 (6.7)	15 (1.4)	29 (2.7)	0
เลือดกำเดาไหล	40 (3.8)	0	72 (6.7)	0	104 (9.8)	4 (0.4)
น้ำหนักลด	63 (6.0)	0	71 (6.6)	0	56 (5.3)	1 (0.1)
ผิวแห้ง	63 (6.0)	0	69 (6.5)	0	41 (3.9)	0

อาการไม่พึงประสงค์ (คำศัพท์ตาม NCI-CTC)	AC-T n=1050		AC-TH n=1068		TCH n=1056	
	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)	ทุกระดับ n (%)	ระดับ 3/4 n (%)
ไอ	55 (5.2)	1 (0.1)	66 (6.2)	2 (0.2)	36 (3.4)	0
เยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis)	49 (4.7)	2 (0.2)	64 (6.0)	1 (0.1)	47 (4.5)	0
แข็งที่คอ หนาวสั่น (rigors, chills)	33 (3.1)	0	63 (5.9)	0	54 (5.1)	0
การติดเชื้อที่ไม่ทราบ ANC	73 (7.0)	73 (7.0)	59 (5.5)	59 (5.5)	38 (3.6)	38 (3.6)
Neuropathy-motor	44 (4.2)	2 (0.2)	57 (5.3)	4 (0.4)	38 (3.6)	3 (0.3)
บิลิรูบิน ^a	52 (5.0)	6 (0.6)	54 (5.1)	4 (0.4)	61 (5.8)	4 (0.4)
ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา	47 (4.5)	2 (0.2)	50 (4.7)	1 (0.1)	61 (5.8)	2 (0.2)
ปากแห้ง	76 (7.2)	0	43 (4.0)	0	29 (2.7)	0
การทำงานของหัวใจห้องล่างด้านซ้าย	11 (1.0)	1 (0.1)	37 (3.5)	5 (0.5)	15 (1.4)	1 (0.1)
ผิปกติ						
ใจสั่น (palpitations)	32 (3.0)	0	36 (3.4)	0	47 (4.5)	0
หัวใจเต้นเร็วผิปกติ (sinus tachycardia)	21 (2.0)	2 (0.2)	19 (1.8)	0	23 (2.2)	0
ความดันโลหิตต่ำ	10 (1.0)	1 (0.1)	10 (0.9)	0	13 (1.2)	2 (0.2)

ACT = การให้ยา doxorubicin, cyclophosphamide และ docetaxel; AC-TH = การให้ยา doxorubicin และ cyclophosphamide แล้วตามด้วยการให้ยา docetaxel ร่วมกับ trastuzumab; TCH = การให้ยา docetaxel ร่วมกับ trastuzumab และ carboplatin

^aไม่คำนึงถึงเหตุที่ก่อให้เกิดอาการ

^bอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับภาวะของเหลวคั่งนั้นถูกกำหนดให้เป็น 'การบวมน้ำเท่านั้น' หรือ 'น้ำหนักเพิ่มเท่านั้น' หรือ 'ปอดบวมน้ำเท่านั้น' หรือ 'การบวมน้ำและน้ำหนักเพิ่ม' หรือ 'การบวมน้ำและปอดบวมน้ำ' หรือ 'การบวมน้ำ+น้ำหนักเพิ่ม+ปอดบวมน้ำ' ภาวะของเหลวคั่ง' ตรงกับคำศัพท์ของ NCI-CTC ว่า 'การบวมน้ำ'

อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ทางหัวใจที่แสดงอาการทั้งหมดซึ่งสะสมข้อมูลเป็นเวลา 3 ปี คือร้อยละ 2.36 และ ร้อยละ 1.16 ในกลุ่มการรักษาที่ใช้ AC-TH และกลุ่มการรักษาที่ใช้ TCH ตามลำดับ (เทียบกับร้อยละ 0.52

ในกลุ่มควบคุมที่ใช้ AC-T ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ภาวะหัวใจล้มเหลว (ระดับ 3 หรือ 4) ซึ่งสะสมข้อมูลเป็นเวลา 3 ปี คือร้อยละ 1.9 และร้อยละ 0.4 ในกลุ่มการรักษาที่ใช้ AC-TH และกลุ่มการรักษาที่ใช้ TCH ตามลำดับ (เทียบกับร้อยละ 0.3 ในกลุ่มควบคุมที่ใช้ AC-T)

การให้ยาร่วมกับ cyclophosphamide (TC)

ในขณะที่ข้อมูลความเป็นพิษโดยรวมมีความคล้ายคลึงกัน แต่ก็มี ความแตกต่างระหว่างการให้ยา TC และ AC (doxorubicin และ cyclophosphamide) ผู้ที่ได้รับยา AC มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนมากกว่า (ความรุนแรงทุกระดับ รวมถึงระดับที่ 3 และ 4) แต่ผู้ที่ได้รับ TC มีการบวม น้ำ ปวดกล้ามเนื้อ และปวดข้อในระดับความรุนแรงต่ำมากกว่าเนื่องมาจากการใช้ยา docetaxel ทั้งนี้มีข้อยกเว้นคือ ความเป็นพิษที่หัวใจ ในกลุ่มที่ได้รับ AC นั้น ผู้ป่วยหนึ่งรายเสียชีวิตจากโรคหัวใจล้มเหลว และมีการเสียชีวิตสี่รายเนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด ในการติดตามผลที่ 7 ปี พบการเสียชีวิตในกลุ่มการรักษาที่ใช้ AC ซึ่งเกิดเนื่องมาจากโรคหัวใจล้มเหลวอีกหนึ่งราย ในกลุ่มที่ใช้ TC นั้นไม่พบการเสียชีวิตที่มีเหตุมาจากโรคหัวใจล้มเหลว และมีการเสียชีวิตสองรายจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด

ตารางที่ 17: ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดซึ่งจัดทำขึ้นในรูปแบบตาราง

	ผู้ป่วยที่ได้รับ TC (n=506)				ผู้ป่วยที่ได้รับ AC (n=510)			
	ระดับ (%)				ระดับ (%)			
อาการไม่พึงประสงค์	1	2	3	4	1	2	3	4
ทางโลหิตวิทยา								
โลหิตจาง	3	2	<1	<1	4	3	1	<1
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	<1	1	10	51	1	2	12	43
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	<1	<1	0	<1	<1	<1	1	0
ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา								
อ่อนเพลีย	43	32	3	<1	42	31	4	<1
บวม	27	7	<1	0	17	3	<1	<1
มีไข้	14	5	3	2	11	4	2	<1
การติดเชื้อ	8	4	7	<1	7	5	8	<1
ปวดกล้ามเนื้อ	22	10	1	<1	11	5	<1	<1
คลื่นไส้	38	13	2	<1	43	32	7	<1

	ผู้ป่วยที่ได้รับ TC (n=506)				ผู้ป่วยที่ได้รับ AC (n=510)			
	ระดับ (%)				ระดับ (%)			
อาการไม่พึงประสงค์	1	2	3	4	1	2	3	4
หลอดเลือดดำอักเสบ	8	3	<1	0	1	1	0	0
ปากอักเสบ	23	10	<1	<1	29	15	1	1
อาเจียน	9	5	<1	<1	21	16	5	<1

AC – การให้ยา doxorubicin และ cyclophosphamide; TC – การให้ยา docetaxel และ cyclophosphamide

มะเร็งต่อมลูกหมาก

การให้ยาร่วมกับ prednisone (หรือ prednisolone)

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ตรงกันกับข้อมูลความปลอดภัยของ docetaxel ที่ทราบอยู่ก่อน

ตารางที่ 18 แสดงร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิด TEA ที่สำคัญทางคลินิกและความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาประเภทต่าง ๆ ซึ่งเกี่ยวข้องเนื่องกับการรักษาที่ทำการศึกษาที่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของการให้ยา docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุก 3 สัปดาห์ และการให้ยา mitozantrone ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับ prednisone (หรือ prednisolone)

ตารางที่ 18: อาการไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏขึ้นหลังให้ยาที่สำคัญทางคลินิกซึ่งเกี่ยวข้องเนื่องกับยาที่ใช้ในศึกษา

	Docetaxel 75 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์ (n=332) %		Mitozantrone 12 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์ (n=335) %	
	ระดับ 3/4	ทุกระดับ	ระดับ 3/4	ทุกระดับ
ผิวหนัง				
ผดผื่น	ไม่มีข้อมูล*	65.1	ไม่มีข้อมูล*	12.5
การเปลี่ยนแปลงของเล็บ	0.0	28.3	0.0	6.6
ผื่น/ผิวหนังลอก	0.3	3.3	0.0	0.9
โลหิตวิทยา				
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	32.0	40.9	21.7	48.2
โลหิตจาง	4.9	66.5	1.8	57.8

	Docetaxel 75 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์ (n=332) %		Mitozantrone 12 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์ (n=335) %	
	ระดับ 3/4	ทุกระดับ	ระดับ 3/4	ทุกระดับ
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	0.6	3.4	1.2	7.8
เลือดกำเดาไหล	0.0	3.0	0.0	0.6
มีใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	ไม่มีข้อมูล*	2.7	ไม่มีข้อมูล*	1.8
ทั่วไป				
อ่อนล้า	3.9	42.8	2.7	26.6
การติดเชื้อ	3.3	12.0	2.1	4.8
ปากอักเสบ/คอหอยอักเสบ	0.9	17.8	0.0	7.8
ภาวะของเหลวคั่ง	0.6	24.4	0.3	4.5
ปฏิกิริยาการแพ้	0.6	6.9	0.0	0.3
เบื่ออาหาร	0.6	12.7	0.0	11.6
ทางเดินอาหาร				
คลื่นไส้	2.4	35.5	0.9	28.7
ท้องเสีย	1.2	24.1	0.9	4.2
อาเจียน	1.2	13.3	0.6	7.2
ระบบประสาท				
Neuropathy sensory	1.2	27.4	0.0	2.1
การรับรสผิดปกติ	0.0	17.5	0.0	6.3
Neuropathy motor	0.0	3.9	0.0	0.9
ทางเดินหายใจ				
หายใจลำบาก	0.6	4.5	0.3	3.3
ไอ	0.0	1.2	0.0	0.9
ตา				
น้ำตาไหล	0.6	9.3	0.0	1.5

	Docetaxel 75 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์ (n=332) %		Mitozantrone 12 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์ (n=335) %	
	ระดับ 3/4	ทุกระดับ	ระดับ 3/4	ทุกระดับ
กล้ามเนื้อและกระดูก				
ปวดกล้ามเนื้อ	0.3	6.9	0.0	3.3
ปวดข้อ	0.3	3.0	0.0	0.6
หัวใจและหลอดเลือด				
การทำงานของหัวใจห้อง ล่างด้านซ้ายผิดปกติ	0.3	3.9	0.9	19.1

* N/A: ไม่มีข้อมูล

มะเร็งศีรษะและคอ

การให้ยาร่วมกับ cisplatin และ fluorouracil

ตารางที่ 19 สรุปข้อมูลความปลอดภัยจากผู้ป่วย 174 ราย (TAX323) และผู้ป่วย 251 ราย (TAX 324) ที่เป็น SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่ ซึ่งได้รับการรักษาด้วย docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ cisplatin และ fluorouracil

ตารางที่ 19: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่มีความสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วย SCCHN ที่ได้รับ docetaxel ร่วมกับ cisplatin และ fluorouracil

อาการไม่พึงประสงค์	TAX 323: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² + fluorouracil 750 mg/m ² (n=174)		TAX 324: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ² + fluorouracil 1000 mg/m ² (n=251)	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
ระบบเลือดและน้ำเหลือง				
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	93.1	76.3	94.8	83.5
โลหิตจาง	89.1	9.2	90.0	12.4
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	23.6	5.2	27.5	4.0

อาการไม่พึงประสงค์	TAX 323: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² + fluorouracil 750 mg/m ² (n=174)		TAX 324: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ² + fluorouracil 1000 mg/m ² (n=251)	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
การติดเชื้อ	15.5	6.3	13.1	3.6
มีไข้โดยไม่พบว่ามีอาการติดเชื้อ	14.4	0.6	26.3	3.6
การติดเชื้อที่เกิดร่วมกับภาวะ นิวโทรฟิลต่ำ	11.0	0.0	6.5	ไม่มีข้อมูล
มีไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิล ต่ำ*	5.2	0.0	12.1	ไม่มีข้อมูล
การแพ้	2.9	0.0	0.4	0.0
ความผิดปกติของผิวหนังและหนัง กำพวด				
ผมร่วง	79.9	10.9	67.7	4.0
ผื่น/คัน	8.6	0.0	12.7	0.0
ผิวแห้ง	5.2	0.0	2.8	0.4
ผิวหนังลอก	4.0	0.6	2.0	0.0
ภาวะของเหลวคั่ง	20.1	0.0	13.1	1.2
บวมน้ำเต้านั้น	12.6	0.0	12.0	1.2
น้ำหนักเพิ่มเต้านั้น	5.7	0.0	0.4	0.0
ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร				
คลื่นไส้	43.7	0.6	75.7	13.9
ปากอ้าเสบ	42.0	4.0	64.5	20.7
ท้องเสีย	29.3	2.9	42.2	6.8

อาการไม่พึงประสงค์	TAX 323: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² + fluorouracil 750 mg/m ² (n=174)		TAX 324: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ² + fluorouracil 1000 mg/m ² (n=251)	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
อาเจียน	25.9	0.6	56.2	8.4
การรับรส /การรับกลิ่น เปลี่ยนไป	10.3	-	19.5	0.4
ท้องผูก	6.9	0.0	13.9	0.4
หลอดอาหารอักเสบ (oesophagitis)/การกลืน ลำบาก (dysphagia)/อาการ กลืนเจ็บ (odynophagia)	5.7	0.6	21.9	12.0
อาการปวด/เกร็ง ระบบ ทางเดินอาหาร	5.2	-	6.0	1.2
อาการแสบร้อนกลางอก (heartburn)	4.0	-	8.8	0.8
เลือดออกในทางเดินอาหาร	1.1	0.6	2.0	0.4
ความผิดปกติในระบบประสาท				
ประสาทการรับรู้	16.7	0.6	11.6	1.2
ประสาทสั่งการ	-	-	7.2	0.4
มีนงง	1.1	-	9.6	2.0
ความผิดปกติของหัวใจ				
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischaemia)	1.7	1.7	0.8	0.8
หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac dysrhythmia)	0.6	0.6	3.2	0.2

อาการไม่พึงประสงค์	TAX 323: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² + fluorouracil 750 mg/m ² (n=174)		TAX 324: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ² + fluorouracil 1000 mg/m ² (n=251)	
	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %	ทุกระดับ %	ระดับ 3/4 %
ความผิดปกติในหลอดเลือด หลอดเลือดดำ	1.1	0.6	0.8	0.4
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ				
เบื่ออาหาร	15.5	0.6	37.8	12.0
น้ำหนักลด	9.8	0	11.2	0.0
ความผิดปกติของตา				
น้ำตาไหล	1.7	0	1.6	0.0
เยื่อตาอักเสบ	1.1	0	0.8	0.0
ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน การได้ยินเปลี่ยนไป	5.7	0	11.2	1.2
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ปวดกล้ามเนื้อ	6.3	0.6	5.2	0.4
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณ ที่ฉีดยา				
ภาวะง่วงงุน (lethargy)	37.9	3.4	58.6	4.0
ปวดมะเร็ง (cancer pain)	1.1	0.6	3.2	1.2

* มีใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ: มีใช้ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 ที่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ และ/หรือพักรักษาตัวในโรงพยาบาล การกำหนด TEAE ที่มีความสำคัญทางคลินิกนั้นพิจารณาตามความถี่ ความรุนแรง และผลทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์หลังยาออกสู่ตลาด

ข้อมูลต่อไปนี้อาจด้วยเหตุการณ์ร้ายแรงที่พบหลัง docetaxel ออกสู่ตลาด อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่รายงานเข้ามาโดยสมัครใจนับตั้งแต่วางจำหน่าย (โดยไม่ทราบความสัมพันธ์เชิงเหตุ) ที่ไม่ได้ระบุไว้ก่อนหน้านี้โดยถูกรวบรวมไว้ด้านล่าง โดยแบ่งระดับความถี่โดยประมาณดังต่อไปนี้ พบบ่อย: มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 10 พบไม่บ่อย: ร้อยละ 0.1 ถึงร้อยละ 1 พบน้อย: ร้อยละ 0.01 ถึงร้อยละ 0.1 พบน้อยมาก: น้อยกว่าร้อยละ 0.01

ร่างกายโดยรวม

พบไม่บ่อย: เจ็บหน้าอก อาการปวดที่กระจายไปทั่ว (diffuse pain)

พบน้อย: ปวดท้อง

พบน้อยมาก: ปรากฏการณ์ radiation recall

ภูมิไวเกิน

พบน้อย: มีรายงานพบ anaphylactic shock

พบน้อยมาก: กรณีเหล่านี้ส่งผลให้เกิดอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันล่วงหน้า

มีรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน เช่น หลอดลมหดเกร็งและเกิดผื่นทั่วร่างกาย

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากการใช้ docetaxel ในผู้ป่วยที่เคยเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากการใช้ paclitaxel ก่อนหน้านี้

ผิวหนัง

พบน้อยมาก: มีรายงานผิวหนังร้อนแดงเป็นรอยแผลและเกิดตุ่มพอง เช่น erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis และการเปลี่ยนแปลงที่มีอาการเหมือนโรคหนังแข็ง (scleroderma) บ้างหลายประการ เช่น การติดเชื้อมาร่วม ยาที่ทำให้ร่วมกัน และโรคที่เป็นอยู่ก่อนแล้วอาจมีส่วนก่อให้เกิดผลเหล่านี้ มีรายงานพบผู้ป่วยที่มีผมร่วงถาวร

ความผิดปกติของเล็บรุนแรง ซึ่งมีลักษณะที่แสดงคือภาวะมีสารสีน้อยกว่าปกติ (hypopigmentation) หรือภาวะมีสารสีมากกว่าปกติ (hyperpigmentation) และอาการที่พบไม่บ่อย ได้แก่ เล็บแยกตัวออกจากผิวหนัง (onycholysis) และปวด มีรายงานการเกิดผื่นแบบ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

ภาวะของเหลวคั่ง

พบน้อย: มีรายงานพบการขาดน้ำและปอดบวมน้ำ

ทางเดินอาหาร

พบน้อย: ท้องผูก หลอดอาหารอักเสบ และการรับรสผิดปกติ ลำไส้อุดตัน (ileus) และทางเดินอาหารอุดตัน ทางเดินอาหารทะลุ (gastrointestinal perforation) ลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมด้วย^a (neutropenic enterocolitis) ลำไส้ใหญ่อักเสบ^a รวมไปถึง ลำไส้ใหญ่อักเสบจากการขาดเลือด^a (ischemic colitis) เลือดออกในทางเดินอาหาร ร่างกายขาดน้ำเนื่องจากเหตุการณ์ในระบบทางเดินอาหาร

พบน้อยมาก: แผลเปื่อยที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer)

^a มีรายงานว่าส่งผลให้เกิดอันตรายถึงชีวิต

ระบบประสาท

พบน้อย: สับสน ชัก หมดสติชั่วคราว ปฏิกริยาเหล่านี้บางครั้งเกิดขึ้นในระหว่างการให้ยาทางหลอดเลือด

หัวใจและหลอดเลือด

พบบ่อย: ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ

พบไม่บ่อย: หัวใจเต้นผิดจังหวะ^b (cardiac arrhythmia) โรคหัวใจล้มเหลว

พบน้อย: atrial fibrillation (หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว) หมดสติชั่วคราว หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ^b

พบน้อยมาก: ลิ้มเลือดที่หลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด ความผิดปกติของค่า electrocardiogram (ECG) หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ้มเลือด (thrombophlebitis) ลิ้มเลือดอุดหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism)

มีรายงานการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดดำ หลอดเลือดดำอุดตัน และภาวะเลือดออก

^b หลังยาออกสู่ตลาด มีรายงานการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรวมถึงหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดจังหวะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ในสูตรยารวมที่ประกอบด้วย doxorubicin, 5-fluorouracil และ/หรือ cyclophosphamide และอาจนำไปสู่อันตรายถึงชีวิต

ตับ

พบน้อยมาก: พบตับอักเสบ บางครั้งมีอันตรายถึงชีวิต ซึ่งส่วนมากพบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ตับอยู่ก่อนแล้ว

ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน (ear and labyrinth disorders)

พบน้อย: พบความเป็นพิษต่อหู ความผิดปกติของการได้ยิน และ/หรือการสูญเสียการได้ยิน รวมไปถึงถึงกรณีที่มีสัมพันธ์กับยาที่เป็นพิษต่อหูชนิดอื่น

มีรายงานการเกิดภาวะหูตึง

ความผิดปกติของตา

พบน้อย: พบการหลั่งน้ำตาโดยมีหรือไม่มีเยื่อตาอักเสบ และยังมีรายงานภาวะท่อน้ำตาอุดตัน (lacrimal duct obstruction) ที่พบได้น้อยมาก ซึ่งส่งผลให้น้ำตาไหลมากเกินไป โดยส่วนใหญ่แล้วพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็งอื่นร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานการมองเห็นผิดปกติชั่วคราว (แสงวูบวาบ [flashes] แสงไฟกะพริบ [flashing lights] scotomata) ซึ่งมักเกิดขึ้นระหว่างหยุดยาเข้าหลอดเลือด และเกิดร่วมกับภูมิไวเกิน อาการเหล่านี้สามารถหายเป็นปกติได้เมื่อหยุดการหยุดยาเข้าหลอดเลือด

มีรายงานการเกิดภาวะ Cystoid Macular Oedema (CMO) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel รวมทั้งยาในกลุ่ม taxanes ตัวอื่น ๆ

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ช่องอก และอวัยวะคั่นระหว่างปอด (mediastinum)

พบไม่บ่อย: หายใจลำบาก

พบน้อย: พบกลุ่มอาการการหายใจติดขัดเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome) โรคปอดอักเสบ/ปอดบวมอินเตอร์สตีเชียม (interstitial pneumonia/pneumonitis) โรคปอดอินเตอร์สตีเชียม (interstitial lung disease) ปอดบวมน้ำเฉียบพลัน (acute pulmonary oedema) โรคปอดเป็นพังผืด (pulmonary fibrosis) และปรากฏการณ์ radiation recall แต่พบได้น้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานพบโรคปอดอักเสบเนื่องจากการฉายรังสี (radiation pneumonitis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมกัน แต่พบได้น้อย

มีรายงานการเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว (respiratory failure)

ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาและน้ำเหลือง

พบน้อยมาก: พบมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด myeloid เฉียบพลันและ myelodysplastic syndrome ที่เกี่ยวข้องกับ การใช้ docetaxel เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ และ/หรือการฉายรังสี

พบภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบลิ่มเลือดกระจายทั่วหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation [DIC]) มักเกิดร่วมกับภาวะพิษเหตุติดเชื้อหรืออวัยวะหลายระบบล้มเหลว

ระบบสืบสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์

พบน้อย: พบการทำงานของไตบกพร่องและไตวายที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาพร้อมกับยาที่เป็นพิษต่อไต

อื่น ๆ

พบบ่อย: อาการปวดทั่วร่างกายหรือเฉพาะที่ รวมไปถึงเจ็บหน้าอก โดยไม่มีอาการทางหัวใจหรือทางเดินหายใจร่วมด้วย

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

มีรายงานพบการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

มีรายงานพบกลุ่มอาการ tumour lysis syndrome มีรายงานพบผู้ป่วยที่มีระดับอิเล็กโทรไลต์ไม่สมดุล มีรายงานพบผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ซึ่งส่วนใหญ่แล้วสัมพันธ์กับการขาดน้ำ การอาเจียน และปอดบวม สังเกตพบระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วมักสัมพันธ์กับความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารและโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการท้องเสีย

ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณที่ฉีดยา

มีการพบภาวะคั่งน้ำ (น้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอด [pleural effusion] น้ำซึมซ่านในถุงหุ้มหัวใจ [pericardial effusion] ท้องมาน) และการเกิดปฏิกิริยาซ้ำในบริเวณที่เคยมีการฉีดยา (การเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังซ้ำในบริเวณที่เคยมีการรั่วของยาออกนอกเส้นเลือดมาก่อน หลังจากที่ได้รับ การฉีดยา docetaxel ในตำแหน่งอื่น) ในบริเวณที่เคยมีการรั่วของยาออกนอกเส้นเลือด

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ค่าการทำงานของตับผิดปกติ น้ำหนักลด ค่าบิลิรูบินในเลือดสูงขึ้น ค่า alkaline phosphatase ในเลือดสูงขึ้น

ค่า AST สูงขึ้น ค่า ALT สูงขึ้น

11. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ยานี้คือ hospira docetaxel เป็นยาสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น

การให้ยา docetaxel ควรทำในหน่วยที่มีความเชี่ยวชาญด้านการบริหารยาเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์เท่านั้น และควรให้ยานี้ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการให้ยาเคมีบำบัดต้านมะเร็งเท่านั้น

ขนาดยาที่แนะนำ

สำหรับมะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิด non-small cell มะเร็งรังไข่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งที่ศีรษะและคอ สามารถให้ยาป้องกันล่วงหน้าประกอบไปด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น dexamethasone 16 มิลลิกรัมต่อวัน (เช่น 8 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 3 วัน โดยเริ่มให้ยา 1 วันก่อนที่จะให้ยา docetaxel เว้นเสียแต่จะมีข้อห้ามใช้

อาจใช้ G-CSF ป้องกันเพื่อบรรเทาความเสี่ยงของความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา

สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก เมื่อพิจารณาถึงการให้ยาร่วมกับ prednisone หรือ prednisolone แล้ว สูตรการให้ยาล่วงหน้าเพื่อป้องกันที่แนะนำคือ dexamethasone 8 มิลลิกรัม ชนิดรับประทานโดยให้ที่ 12 ชั่วโมง 3 ชั่วโมงและ 1 ชั่วโมงก่อนที่จะให้ docetaxel โดยการหยดเข้าหลอดเลือด

มะเร็งเต้านม

ในการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมชนิด operable node-positive ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำให้ใช้คือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยให้ยา 1 ชั่วโมงหลังจากการให้ doxorubicin 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ cyclophosphamide 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุก 3 สัปดาห์ เป็นเวลา 6 รอบ (สูตรการรักษา TAC) สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายหลังจากที่การรักษาด้วยเคมีบำบัดครั้งที่ผ่านมามีได้ผล ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 60 - 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมงและให้ยาซ้ำทุก 3 สัปดาห์

ในการให้ยาร่วมกับ capecitabine ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุก 3 สัปดาห์โดยให้ร่วมกับ capecitabine 1,250 มิลลิกรัม/ตารางเมตร วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเทียบเท่ากับขนาดยารวมต่อวัน 2,500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เป็นเวลา 2 สัปดาห์ แล้วพักการให้ยา 1 สัปดาห์

มะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell ที่ไม่เคยได้รับเคมีบำบัด (chemotherapy naïve patients) ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร แล้วตามด้วย cisplatin 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทั้งนี้เป็นเวลา 30-60 นาที ทุก 3 สัปดาห์ สำหรับการรักษาในกรณีที่ไม่ได้มีอาการจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด ในสูตรที่มียา platinum มาก่อน ขนาดยาที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยให้เป็นยาเดี่ยว และขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์

มะเร็งต่อมลูกหมาก

ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับการรับประทาน prednisolone 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งอย่างต่อเนื่อง

มะเร็งกระเพาะอาหาร

ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ตามด้วย cisplatin 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

ใช้เวลาหยุดยา 1 ถึง 3 ชั่วโมง (ให้ยาทั้งสองอย่างในวันที่ 1 เท่านั้น) ตามด้วย 5-fluorouracil 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตรต่อวัน ให้ยา 24 ชั่วโมงติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 วันโดยเริ่มให้หลังจากเสร็จสิ้นการให้ยา cisplatin

ให้การรักษาเช่นนี้ซ้ำทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยต้องได้รับการให้ยาเพื่อป้องกันล่วงหน้า โดยให้ยาแก้อาเจียนและสารน้ำแก่ร่างกายให้เพียงพอก่อนให้ cisplatin

ควรให้ G-CSF ป้องกันเพื่อช่วยบรรเทาความเสี่ยงจากการเกิดพิษจากยาทางระบบโลหิต

มะเร็งศีรษะและคอ

ผู้ป่วยต้องได้รับยาเพื่อป้องกันล่วงหน้าด้วยยาต้านการอาเจียนและได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอมาก่อน (ทั้งก่อนให้และหลังการให้ cisplatin) การป้องกันด้วย G-CSF อาจใช้เพื่อลดความเสี่ยงต่อความเป็นพิษทางระบบเลือด

- การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี

สำหรับการรักษาของมะเร็งชนิด squamous cell ที่บริเวณศีรษะและคอระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (SCCHN) ขนาดยาที่แนะนำคือ docetaxel 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมงแล้วตามด้วย cisplatin ขนาด 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน เป็นเวลา 1 ชั่วโมงในวันแรกแล้วตามด้วย 5-fluorouracil โดยหยดเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่องที่ขนาด 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วันเป็นเวลา 5 วัน สูตรการรักษาดังกล่าวจะให้ทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ

หลังจากให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยควรได้รับรังสีบำบัด

- การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามด้วยเคมี-รังสีบำบัด

สำหรับการรักษาของมะเร็งชนิด squamous cell ที่บริเวณศีรษะและคอระยะลุกลามเฉพาะที่ (ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โอกาสรักษาหายด้วยการผ่าตัดมีน้อย และเป้าหมายเป็นการสงวนอวัยวะไว้โดยไม่ต้องผ่าตัดออก) (SCCHN) ขนาดยา docetaxel ที่แนะนำคือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมงในวันแรก ตามด้วย cisplatin ขนาด 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30 นาทีถึง 3 ชั่วโมง แล้วตามด้วย 5-fluorouracil โดยการหยดเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่องขนาด 1,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 4 สูตรการรักษาดังกล่าวจะให้ทุก 3 สัปดาห์ เป็นเวลา 3 รอบ หลังจากให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด ผู้ป่วยควรได้รับเคมี-รังสีบำบัด

การปรับขนาดยาระหว่างทำการรักษา:

ทั่วไป

ควรให้ยา docetaxel เมื่อมีจำนวนนิวโทรฟิลมากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา docetaxel และมีอาการใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยมีนิวโทรฟิลน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร นานเกินหนึ่งสัปดาห์ มีปฏิกิริยาที่ผิวหนังชั้นรุนแรงหรือเป็นมากขึ้น หรือเกิดโรคของระบบประสาทส่วนปลาย ชั้นรุนแรงในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย docetaxel ควรลดขนาดยา docetaxel จาก 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ลงเหลือ 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ/หรือลดขนาดยาจาก 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ให้เหลือ 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หากผู้ป่วยยังมีปฏิกิริยาเหล่านี้อีกที่ขนาดยา 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ควรหยุดให้การรักษา

การรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านม

ควรพิจารณาให้ยา G-CSF เป็นยาป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับ TAC เป็นการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านม การศึกษาสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมและมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ซับซ้อน (รวมถึงภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นเวลานาน (prolonged neutropenia) อาการใช้ร่วมกับภาวะนิวโทร

ฟิลต่ำ (febrile neutropenia) หรือการติดเชื้อ) แนะนำให้ใช้ G-CSF เพื่อป้องกันในทุกรอบของการให้ยา ครั้งต่อ ๆ ไป ผู้ป่วยที่ยังเกิดอาการไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และ/หรือการติดเชื้อเนื่องจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างต่อเนื่อง ควรคงการให้ G-CSF ไว้ และลดขนาดยา docetaxel ลงเหลือ 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

อย่างไรก็ตามในการรักษานั้น ภาวะนิวโทรฟิลต่ำอาจเกิดขึ้นเร็วกว่าที่ระบุ ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้ G-CSF ตามความเสี่ยงต่อภาวะนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยและถือเป็นข้อแนะนำในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่มีอาการปากอักเสบ (stomatitis) ระดับ 3 หรือ 4 ควรลดขนาดยา docetaxel ลงเหลือ 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

การให้ยา docetaxel ร่วมกับ cisplatin

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel ที่ขนาดเริ่มต้น 75 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับ cisplatin แล้วมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำสุด (nadir of platelet count) ระหว่างการได้รับยาครั้งก่อน น้อยกว่า 25,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือในผู้ป่วยที่เคยมีอาการไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ หรือในผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษรุนแรงที่ไม่ใช่กับระบบโลหิต (non-hematologic toxicities) ควรลดขนาดยา docetaxel ในการรักษาในรอบต่อ ๆ ไปลงเหลือ 65 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หากพบว่าผู้ป่วยยังเกิดอาการพิษอยู่ แนะนำให้ลดขนาดยา docetaxel ลงอีกให้เหลือ 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

การให้ยาร่วมกับ cisplatin และ 5-fluorouracil

ในกรณีที่เกิดอาการไข้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ นิวโทรฟิลต่ำเป็นเวลานาน (prolonged neutropenia) หรือภาวะติดเชื้อร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ แม้ว่าจะให้ G-CSF แล้วก็ตาม ควรลดขนาดยา docetaxel จาก 75 เป็น 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ถ้ายังเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ซ้ำซ้อนอีก ควรลดขนาดยา docetaxel ลงจาก 60 เป็น 45 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในกรณีที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ระดับ 4 ควรลดขนาดยา docetaxel ลงจาก 75 เป็น 60 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ไม่ควรให้ยา docetaxel ซ้ำแก่ผู้ป่วยในรอบการรักษาถัด ๆ ไป จนกว่านิวโทรฟิลจะกลับคืนสู่ระดับที่มากกว่า 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือดกลับคืนสู่ระดับที่มากกว่า 100,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ถ้ายังเกิดอาการเป็นพิษอยู่ ให้หยุดการรักษา

การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับกรณีที่เกิดพิษในระบบทางเดินอาหารสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา docetaxel ร่วมกับ cisplatin และ 5-fluorouracil (5-FU)

ความเป็นพิษ	การปรับขนาดยา
ท้องเสีย ระดับ 3	มีอาการครั้งแรก: ลดขนาดยา 5-FU ลงร้อยละ 20
ท้องเสีย ระดับ 4	มีอาการครั้งแรก: ลดขนาดยา docetaxel และ 5-FU ลงร้อยละ 20

ปากอักเสบ/เยื่อเมือกอักเสบ ระดับ 3	มีอาการครั้งแรก: ลดขนาดยา 5-FU ลงร้อยละ 20 มีอาการครั้งที่สอง: หยุดเฉพาะยา 5-FU อย่างเดียวทุกรอบที่เหลือ
ปากอักเสบ/เยื่อเมือกอักเสบ ระดับ 4	มีอาการครั้งแรก: หยุดเฉพาะยา 5-FU อย่างเดียวทุกรอบที่เหลือ

การศึกษาสำคัญในผู้ป่วย SCCHN ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งได้รับการรักษาด้วย docetaxel และเคยเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่ซับซ้อน (รวมถึงภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นระยะเวลานาน มีไขร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ หรือการติดเชื้อ) แนะนำให้ใช้ G-CSF เพื่อป้องกันอาการดังกล่าวในการรักษา รอบต่อ ๆ ไป

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ:

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง: จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel ขนาด 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เป็นยาเดี่ยว ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของทั้งค่าของเอนไซม์ transaminase (ALT และ/หรือ AST) สูงกว่า 1.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ (ULN) ร่วมกับมีค่าเอนไซม์ alkaline phosphatase สูงกว่า 2.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกตินั้นไม่ควรได้รับยา docetaxel

เด็กและวัยรุ่น: ประสิทธิภาพของการใช้ยา docetaxel ในเด็กและวัยรุ่นยังมีจำกัด

ผู้สูงอายุ: ความเป็นพิษบางประเภทที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการรักษาด้วยยา docetaxel อาจเกิดบ่อยขึ้นและรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากภาวะการทำงานของตับ ไต และ/หรือหัวใจเสื่อมถอยที่พบได้บ่อยขึ้น และโรคที่เป็นอยู่เดิม และยาที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ ควรใช้ความระมัดระวังในการเลือกขนาดยา สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ

การเตรียมยาในการเจือจางครั้งสุดท้ายเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำ

- ดูดสารละลายตั้งต้น (docetaxel 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) โดยวิธีปราศจากเชื้อจากขวดบรรจุยาในปริมาณที่ต้องการ ด้วยหลอดฉีดยาที่สอบเทียบแล้ว (calibrated syringe) และฉีดลงในถุงหรือขวดบรรจุสารละลาย sodium chloride 0.9% หรือ dextrose 5% สำหรับหยดเข้าหลอดเลือด 250 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายที่ 0.3 ถึง 0.74 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ถ้าต้องใช้ขนาดยา docetaxel มากกว่า 200 มิลลิกรัม จะต้องใช้น้ำกระสายยา (infusion vehicle) ในปริมาณที่มากขึ้น เพื่อไม่ให้ความเข้มข้นของยา docetaxel สูงกว่า 0.74 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จากนั้นผสมสารละลายให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยวิธีพลิกถุงกลับไปกลับมา
- ตรวจสอบยา docetaxel ด้วยสายตาว่าไม่มีอนุภาคปนเปื้อนหรือสารละลายเปลี่ยนสีก่อนการให้ยาเมื่อสารละลายและภาชนะบรรจุอำวนาย ควรทิ้งยานั้นไปหากพบว่าสารละลายยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดที่

เจือจางที่ความเข้มข้นสุดท้ายไม่ใสหรือมีตะกอน

- ให้สารละลาย docetaxel ที่ความเข้มข้นสุดท้ายทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 1 ชั่วโมงภายใต้สภาวะของอุณหภูมิและแสงสว่างในห้องตามปกติ

12. การได้รับยาเกินขนาด

อาการ

มีรายงานการใช้ยาเกินขนาดสองราย ผู้ป่วยรายหนึ่งได้รับ docetaxel 150 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และผู้ป่วยอีกรายหนึ่งได้รับ docetaxel 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือด เป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง ผู้ป่วยทั้งสองรายหายเป็นปกติหลังจากที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำรุนแรง อาการอ่อนเพลียเล็กน้อย (mild asthenia) ปฏิกริยาทางผิวหนัง และความรู้สึกสัมผัสเพียงเล็กน้อย (mild paraesthesia)

การรักษา

ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลเป็นพิเศษ และเฝ้าติดตามการทำงานของอวัยวะต่างๆ ที่สำคัญ (vital function) อย่างใกล้ชิด อาจมีอาการกำเริบของอาการไม่พึงประสงค์ ยังไม่ทราบยาแก้พิษ (antidote) ที่ควรใช้เมื่อได้รับยา docetaxel เกินขนาด ภาวะแทรกซ้อนหลักจากการได้รับยาเกินขนาดที่ได้คาดการณ์ไว้ประกอบไปด้วย การกดไขกระดูก พิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย และเยื่ออวัยวะ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย G-CSF ทันทีที่พบว่ามีอาการให้ยาเกินขนาด ควรปฏิบัติตามมาตรฐานในการรักษาตามอาการที่เหมาะสมอื่น ๆ ตามความจำเป็น

13. รูปแบบยาและการเก็บรักษา

รูปแบบยา

ยานี้ docetaxel เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน ปราศจากอนุภาคที่มองเห็นได้ ยา docetaxel บรรจุในขวดแก้วใสสำหรับใช้ครั้งเดียวขวดละ 20 มิลลิกรัม/2 มิลลิลิตร และ 80 มิลลิกรัม/8 มิลลิลิตรที่มีฝาจุกอลาสโตเมอร์ ฝาปิดอลูมิเนียม และฝาปิดแบบดีดออก (flip off caps) ยาทุกขนาดบรรจุต้องผ่านการเจือจางก่อนจะให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ ใช้กับผู้ป่วยรายเดียวในการให้ยาเพียงครั้งเดียวเท่านั้น

ขวดละ 2 มิลลิลิตร และ 8 มิลลิลิตร (ขวดแก้วใส type1)

ขนาดบรรจุ: 1 x 2 มิลลิลิตร, 1 x 8 มิลลิลิตร

การเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส

LPD Title: Docetaxel

LPD rev no.: 7.0

LPD Date: April 04, 2024

Country: Thailand

Reference Australian PI ver: pfpddoci10723; date: July 20, 2023

เก็บขวดยาในกล่องบรรจุเดิมเพื่อป้องกันแสง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้

ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

14. ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต

Zydus Hospira Oncology Private Limited (ZHOPL)

Plot 3, Pharmez-Special Economic Zone, Sarkhej Bavla Highway (N.H. No.8A), Ahmedabad-382213, Gujarat, India

15. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Revision No.: 7.0

LPD Date: April 04, 2024

Country: Thailand