

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

### Alovin Inj 0,075



(Palonosetron (dưới dạng Palonosetron hydroclorid) 0,075 mg/1,5 ml)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

#### 1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi ống 1,5 ml chứa:

*Thành phần dược chất:* Palonosetron (dưới dạng palonosetron hydroclorid).... 0,075 mg

*Thành phần tá dược:* Manitol, natri citrat, dinatri edetat, acid citric monohydrat, nước để pha thuốc tiêm ..... vừa đủ 1,5 ml

#### 2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm

Mô tả dạng bào chế: Dung dịch trong, không màu, đóng trong ống thủy tinh, hàn kín, không rạn nứt, không đen đầu.

pH 3,0 ÷ 6,0

#### 3. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ x 5 ống x 1,5 ml

Hộp 2 vỉ x 5 ống x 1,5 ml

#### 4. Chỉ định:

Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 được chỉ định ở người lớn để phòng ngừa:

- Buồn nôn và nôn cấp tính, nôn muộn liên quan đến các đợt điều trị ban đầu và lặp lại của hóa trị liệu ung thư gây nôn vừa phải (MEC).
- Buồn nôn và nôn cấp tính liên quan đến các đợt hóa trị ung thư ban đầu và lặp lại của hóa trị liệu ung thư gây nôn cao (HEC).
- Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV) trong tối đa 24 giờ sau phẫu thuật. Hiệu quả sau 24 giờ chưa được chứng minh.

Cũng như các thuốc chống nôn khác, điều trị dự phòng thường quy không được khuyến cáo ở những bệnh nhân ít có khả năng buồn nôn và/hoặc nôn sau phẫu thuật. Ở những bệnh nhân phải tránh buồn nôn và nôn trong giai đoạn hậu phẫu, nên tiêm Alovin Inj 0,075 ngay cả khi tỷ lệ buồn nôn và/hoặc nôn sau phẫu thuật thấp.

Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 được chỉ định ở bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 17 tuổi để phòng ngừa:

- Buồn nôn và nôn cấp tính liên quan đến các đợt hóa trị ung thư ban đầu và lặp lại, bao gồm cả hóa trị ung thư gây nôn cao.

5. Liều dùng – cách dùng:

Liều lượng

*Phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị*

Liều khuyến cáo của thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 để phòng ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến HEC và MEC ở người lớn và liên quan đến hóa trị liệu gây nôn, bao gồm HEC ở bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 17 tuổi được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Liều khuyến cáo của thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 để phòng ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến hóa trị ở người lớn và bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 17 tuổi

| Tuổi                              | Liều lượng*                                                | Thời gian truyền                                                                              |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Người lớn                         | 0,25 mg liều duy nhất                                      | Tiêm truyền tĩnh mạch trong ít nhất 30 giây, bắt đầu khoảng 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị |
| Trẻ em (1 tháng đến dưới 17 tuổi) | 20 microgam mỗi kg (tối đa 1,5 mg dưới dạng liều duy nhất) | Tiêm truyền tĩnh mạch trong ít nhất 15 phút, bắt đầu khoảng 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị |

\* Lưu ý các đơn vị liều dùng thuốc khác nhau trong nhi khoa

*Phòng ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV)*

Liều khuyến cáo của thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 ở người lớn đối với PONV là 0,075 mg dùng một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất trong ít nhất 10 giây ngay trước khi gây mê. Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Cách dùng

- Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 được cung cấp sẵn để tiêm truyền tĩnh mạch với nồng độ 0,05 mg/mL (50 mcg/mL).
- Không trộn thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 với các thuốc khác.
- Rửa sạch đường truyền bằng nước muối sinh lý trước và sau khi tiêm Palonosetron hydroclorid.
- Kiểm tra trực quan Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu trước khi dùng.
- Loại bỏ phần không sử dụng.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ và sốc phản vệ, đã được báo cáo khi sử dụng Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075. Những phản ứng này xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có mẫn cảm với các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> khác. Nếu xảy ra phản ứng

quá mẫn, hãy ngừng tiêm Alovin Inj 0,075 và bắt đầu điều trị y tế thích hợp. Không bắt đầu lại việc tiêm Alovin Inj 0,075 ở những bệnh nhân trước đây đã từng có các triệu chứng quá mẫn.

#### Hội chứng serotonin

Sự phát triển hội chứng serotonin đã được báo cáo khi dùng thuốc đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub>. Hầu hết các báo cáo đều liên quan đến việc sử dụng đồng thời các thuốc tác động lên serotonin (ví dụ, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin (SNRI), thuốc ức chế monoamine oxidase, mirtazapin, fentanyl, lithium, tramadol và xanh methylen tiêm tĩnh mạch). Một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Hội chứng serotonin xảy ra khi dùng quá liều thuốc đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> khác cũng đã được báo cáo. Phần lớn các báo cáo về hội chứng serotonin liên quan đến việc sử dụng chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> xảy ra ở đơn vị chăm sóc sau gây mê hoặc trung tâm truyền dịch.

Các triệu chứng liên quan đến hội chứng serotonin có thể bao gồm sự kết hợp của các dấu hiệu và triệu chứng sau: thay đổi trạng thái tâm thần (ví dụ như kích động, ảo giác, mê sảng và hôn mê), mất ổn định hệ thần kinh thực vật (ví dụ, nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, chóng mặt, toát mồ hôi, đỏ bừng, tăng thân nhiệt), các triệu chứng thần kinh cơ (ví dụ run, cứng cơ, rung giật cơ, tăng phản xạ, mất phối hợp), co giật, có hoặc không có các triệu chứng tiêu hóa (ví dụ buồn nôn, nôn, tiêu chảy). Bệnh nhân cần được theo dõi sự xuất hiện của hội chứng serotonin, đặc biệt khi sử dụng đồng thời Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 và các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác. Nếu các triệu chứng của hội chứng serotonin xảy ra, hãy ngừng tiêm Alovin Inj 0,075 và bắt đầu điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ gia tăng hội chứng serotonin, đặc biệt nếu Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 được sử dụng đồng thời với các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác.

#### Cảnh báo về tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi lọ, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

### **8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

#### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

##### Tóm tắt rủi ro

Không có dữ liệu sẵn có về việc sử dụng palonosetron hydroclorid cho phụ nữ mang thai để thông báo nguy cơ liên quan đến thuốc.

Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, không quan sát thấy ảnh hưởng nào lên sự phát triển của phôi-thai nhi khi sử dụng palonosetron hydroclorid đường uống trong thời kỳ hình thành cơ quan với liều lần lượt lên tới 1,894 và 3,789 lần liều tiêm tĩnh mạch khuyến cáo cho người ở chuột và thỏ.

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với nhóm bệnh nhân được chỉ định vẫn chưa được biết. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ bị dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở các phụ nữ mang thai được ghi nhận lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

#### *Dữ liệu*

##### *Dữ liệu động vật*

Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, không thấy ảnh hưởng nào đến sự phát triển của phôi thai ở chuột mang thai được cho dùng palonosetron hydroclorid đường uống với liều lên tới 60 mg/kg/ngày (gấp 1,894 lần liều tiêm tĩnh mạch được khuyến nghị ở người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) hoặc thỏ mang thai được dùng đường uống liều lên tới 60 mg/kg/ngày (gấp 3,789 lần liều tiêm tĩnh mạch được khuyến nghị cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) trong thời kỳ hình thành cơ quan.

##### Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Không có dữ liệu về sự có mặt của palonosetron trong sữa mẹ, tác dụng của palonosetron đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc tác dụng của palonosetron đối với việc sản xuất sữa. Nên xem xét các lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của việc cho con bú cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với Thuốc tiêm Alovin Inj 0,075 và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ do palonosetron hoặc từ tình trạng cơ bản của người mẹ.

#### **9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

#### **10. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

##### *Tương tác:*

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng palonosetron không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 và CYP3A4/5 (CYP2C19 chưa được nghiên cứu) cũng như không gây ra hoạt động của CYP1A2, CYP2D6 hoặc CYP3A4/5. Do đó, khả năng xảy ra các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng với palonosetron là thấp.

##### *Dexamethason*

Việc sử dụng đồng thời 0,25 mg thuốc tiêm palonosetron hydroclorid và 20 mg dexamethason tiêm tĩnh mạch ở những đối tượng khỏe mạnh cho thấy không có tương tác thuốc về mặt dược động học giữa palonosetron và dexamethason.

##### *Aprepitant đường uống*

Trong một nghiên cứu về tương tác ở những đối tượng khỏe mạnh khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 0,25 mg palonosetron hydroclorid vào ngày 1 và dùng aprepitant đường uống trong 3 ngày (125 mg/80 mg/80 mg), dược động học của palonosetron không thay đổi đáng kể (AUC: không thay đổi,  $C_{max}$ : tăng 15%).

### *Metoclopramid*

Một nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh sử dụng liều duy nhất 0,75 mg tiêm tĩnh mạch palonosetron hydroclorid và metoclopramid đường uống ở trạng thái ổn định (10 mg 4 lần/ngày) cho thấy không có tương tác dược động học đáng kể.

Corticosteroid, thuốc giảm đau, thuốc chống nôn, thuốc chống co thắt và thuốc kháng cholinergic

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, palonosetron hydroclorid đã được sử dụng an toàn với corticosteroid, thuốc giảm đau, thuốc chống nôn/thuốc chống nôn, thuốc chống co thắt và thuốc kháng cholinergic

### *Thuốc tiết serotonin*

Hội chứng serotonin (bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần, mất ổn định hệ thần kinh thực vật và các triệu chứng thần kinh cơ) đã được mô tả sau khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> và các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác, bao gồm thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (SNRI). Theo dõi sự xuất hiện của hội chứng serotonin. Nếu các triệu chứng xảy ra, hãy ngừng tiêm Alovin Inj 0,075 và bắt đầu điều trị hỗ trợ.

### *Tương kỵ:*

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

### **11. Tác dụng không mong muốn (ADR):**

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng hoặc có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo trong các phần khác:

- Phản ứng quá mẫn [xem mục 7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]
- Hội chứng serotonin [xem mục 7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc]

### Kinh nghiệm các thử nghiệm lâm sàng

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

### Buồn nôn và nôn do hóa trị

#### *Người lớn*

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi nhằm ngăn ngừa buồn nôn và nôn do MEC hoặc HEC gây ra, 1374 bệnh nhân trưởng thành được tiêm một liều palonosetron, ondansetron (Nghiên cứu 1 và 3) hoặc dolasetron (Nghiên cứu 2) dùng 30 phút trước khi hóa trị. Các phản ứng không mong muốn tương tự nhau về tần suất và mức độ nghiêm trọng ở cả 3 nhóm điều trị. Các phản ứng bất lợi thường gặp được báo cáo ở ít nhất 2% bệnh nhân trong các thử nghiệm này được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn thường gặp\* ở người lớn dùng MEC (Nghiên cứu 1 và 2) hoặc HEC (Nghiên cứu 3)**

| <b>Tác dụng không mong muốn</b> | <b>Palonosetron hydroclorid Tiêm 0,25 mg tiêm tĩnh mạch (N=633)</b> | <b>Ondansetron 32 mg tiêm tĩnh mạch (N=410)</b> | <b>Dolasetron 100 mg tiêm tĩnh mạch (N=194)</b> |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Đau đầu                         | 9%                                                                  | 8%                                              | 16%                                             |
| Táo bón                         | 5%                                                                  | 2%                                              | 6%                                              |
| Tiêu chảy                       | 1%                                                                  | 2%                                              | 2%                                              |
| Chóng mặt                       | 1%                                                                  | 2%                                              | 2%                                              |
| Mệt mỏi                         | < 1%                                                                | 1%                                              | 2%                                              |
| Đau bụng                        | < 1%                                                                | < 1%                                            | 2%                                              |
| Mất ngủ                         | < 1%                                                                | 1%                                              | 2%                                              |

\* Được báo cáo ở ít nhất 2% bệnh nhân ở bất kỳ nhóm điều trị nào

Các phản ứng bất lợi ít phổ biến hơn, được báo cáo ở 1% bệnh nhân hoặc ít hơn, trong Nghiên cứu 1, 2 và 3 là:

- Tim mạch: nhịp tim nhanh không kéo dài, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, ngoại tâm thu, nhịp xoang nhanh, rối loạn nhịp xoang, ngoại tâm thu thất và kéo dài QT.
- Da liễu: viêm da dị ứng, phát ban
- Thính giác và thị giác: say tàu xe, ù tai, kích ứng mắt và nhược thị
- Hệ tiêu hóa: tiêu chảy, khó tiêu, đau bụng, khô miệng, nôn và đầy hơi
- Toàn thân: suy nhược, mệt mỏi, sốt, bốc hỏa, hội chứng giống cúm
- Gan: tăng men gan thoáng qua, không có triệu chứng về AST và/hoặc ALT và bilirubin. Những thay đổi này xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân được hóa trị liệu gây nôn cao.
- Chuyển hóa: tăng kali máu, dao động điện giải, tăng đường huyết, nhiễm toan chuyển hóa, đường niệu, giảm thèm ăn, chán ăn
- Cơ xương khớp: đau khớp
- Hệ thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, mất ngủ, ngủ nhiều, dị cảm
- Tâm thần: lo âu, hưng phấn
- Hệ tiết niệu: bí tiểu
- Mạch máu: đổi màu tĩnh mạch, giãn tĩnh mạch

Trong các nghiên cứu khác, 2 đối tượng bị táo bón nặng sau một liều tiêm Palonosetron hydroclorid duy nhất khoảng 0,75 mg (gấp ba lần liều khuyến cáo).

**Trẻ em từ 2 tháng đến 17 tuổi**

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, 163 bệnh nhi ung thư có độ tuổi trung bình là 8 tuổi được truyền tĩnh mạch liều duy nhất 20 mcg/kg (tối đa 1,5 mg) Thuốc tiêm Palonosetron hydroclorid 30 phút trước khi bắt đầu chu kỳ hóa trị gây nôn đầu tiên. Các phản ứng bất lợi đã được đánh giá ở bệnh nhân được tiêm Palonosetron hydroclorid trong tối đa 4 chu kỳ hóa trị. Các phản ứng bất lợi sau đây được báo cáo ở dưới 1% bệnh nhân:

- Hệ thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, rối loạn vận động
- Rối loạn chung: đau chỗ tiêm truyền
- Da liễu: viêm da dị ứng, rối loạn da

Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo ở ít nhất 2% người trưởng thành được tiêm tĩnh mạch Palonosetron hydroclorid 0,075 mg ngay trước khi gây mê trong 3 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả được trình bày trong Bảng 3. Tỷ lệ phản ứng bất lợi giữa nhóm tiêm Palonosetron hydroclorid và nhóm dùng giả được là tương tự nhau. Một số biến cố được biết là có liên quan hoặc có thể trở nên trầm trọng hơn do sử dụng đồng thời các thuốc chu phẫu và trong phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật này. Một nghiên cứu kỹ lưỡng về QT/QTc đã chứng minh rằng Thuốc tiêm Palonosetron hydroclorid không kéo dài khoảng QT đến bất kỳ mức độ phù hợp về mặt lâm sàng nào.

**Bảng 3: Các phản ứng bất lợi thường gặp\* trong các thử nghiệm ở người lớn bị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV)**

| Phản ứng bất lợi       | Palonosetron hydroclorid<br>Tiêm 0,075 mg tiêm tĩnh<br>mạch (N=336) | Giả được (N=369) |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------|
| Điện tâm đồ QT kéo dài | 5%                                                                  | 3%               |
| Nhịp tim chậm          | 4%                                                                  | 4%               |
| Đau đầu                | 3%                                                                  | 4%               |
| Táo bón                | 2%                                                                  | 3%               |

*\*Được báo cáo ở ít nhất 2% bệnh nhân ở bất kỳ nhóm điều trị nào*

Các phản ứng bất lợi ít phổ biến hơn, được báo cáo ở 1% bệnh nhân hoặc ít hơn, trong các thử nghiệm lâm sàng PONV này là:

- Tim mạch: QTc kéo dài, nhịp xoang chậm, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hạ huyết áp, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, ngoại tâm thu thất, phù toàn thân, biên độ sóng T ECG giảm, số lượng tiểu cầu giảm. Tần suất của những tác dụng phụ này dường như không khác biệt so với giả được.
- Da liễu: ngứa
- Hệ tiêu hóa: đầy hơi, khô miệng, đau bụng trên, tăng tiết nước bọt, khó tiêu, tiêu chảy, giảm nhu động ruột, chán ăn
- Rối loạn chung: ớn lạnh

- Gan: tăng AST và/hoặc ALT, men gan tăng
- Chuyển hóa: hạ kali máu, chán ăn
- Hệ thần kinh: chóng mặt
- Hô hấp: giảm thông khí, co thắt thanh quản
- Hệ tiết niệu: bí tiểu

*Kinh nghiệm sau khi thuốc được lưu hành*

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng Palonosetron hydroclorid sau khi được phê duyệt. Bởi vì những phản ứng không mong muốn này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể bệnh nhân có quy mô không chắc chắn nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất gặp phải một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm với thuốc.

- Phản ứng quá mẫn: bao gồm khó thở, co thắt phế quản, sưng/phù, ban đỏ, ngứa, phát ban, nổi mề đay, phản vệ và sốc phản vệ
- Phản ứng tại chỗ tiêm: bao gồm nóng rát, chai cứng, khó chịu và đau

***Báo cáo tác dụng không mong muốn:***

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo quốc gia.

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

**12. Quá liều và cách xử trí:**

- Không có thuốc giải độc cho palonosetron. Quá liều nên được xử trí bằng chăm sóc hỗ trợ.
- Tuy nhiên, các nghiên cứu về lọc máu chưa được thực hiện, do thể tích phân bố lớn nên lọc máu khó có thể là phương pháp điều trị hiệu quả khi dùng quá liều palonosetron. Một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất của Palonosetron hydroclorid ở mức 30 mg/kg (gấp lần lượt là 947 và 474 lần liều dùng ở người đối với chuột cống và chuột nhắt, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) đã gây tử vong cho chuột cống và chuột nhắt. Các dấu hiệu ngộ độc chính là co giật, thở hỗn hển, xanh xao, tím tái và suy sụp.

**13. Đặc tính dược lực học:**

**Mã ATC: A04AA05**

**Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể serotonin (5-HT<sub>3</sub>).**

**Cơ chế hoạt động**

Palonosetron là chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> có ái lực gắn kết mạnh với thụ thể này và có ít hoặc không có ái lực với các thụ thể khác.

Hóa trị ung thư có thể liên quan đến tỷ lệ buồn nôn và nôn cao, đặc biệt khi sử dụng một số thuốc, chẳng hạn như cisplatin. Các thụ thể 5-HT<sub>3</sub> nằm trên các đầu dây thần kinh

của phế vị ở ngoại vi và trung tâm trong vùng kích hoạt thụ thể hóa học của vùng postrema. Người ta cho rằng các tác nhân hóa trị liệu gây buồn nôn và nôn bằng cách giải phóng serotonin từ các tế bào enterochromaffin của ruột non và serotonin được giải phóng sau đó sẽ kích hoạt các thụ thể 5-HT<sub>3</sub> nằm trên dây thần kinh phế vị để bắt đầu phản xạ nôn.

Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố liên quan đến bệnh nhân, phẫu thuật, gây mê và được kích hoạt bằng cách giải phóng 5-HT<sub>3</sub> trong một loạt các sự kiện thần kinh liên quan đến cả hệ thần kinh trung ương và đường tiêu hóa. Thụ thể 5-HT<sub>3</sub> đã được chứng minh là tham gia có chọn lọc vào phản ứng nôn.

#### Dược lực học

##### Điện sinh lý tim

Tác dụng của palonosetron tiêm tĩnh mạch đối với các thông số huyết áp, nhịp tim và ECG bao gồm QTc tương đương với ondansetron và dolasetron tiêm tĩnh mạch trong các thử nghiệm lâm sàng CINV (Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting - Buồn nôn và nôn do hóa trị liệu). Trong các thử nghiệm lâm sàng PONV, tác dụng của palonosetron trên khoảng QTc không khác biệt so với giả dược. Trong các nghiên cứu phi lâm sàng, palonosetron có khả năng chặn các kênh ion liên quan đến quá trình khử và tái phân cực tâm thất và kéo dài thời gian điện thế hoạt động.

Với liều gấp 9 lần liều khuyến cáo tối đa dành cho người lớn, Thuốc tiêm Palonosetron hydroclorid không kéo dài khoảng QT đến bất kỳ mức độ nào có ý nghĩa lâm sàng.

#### **14. Đặc tính dược động học:**

- Sau khi tiêm tĩnh mạch Palonosetron hydroclorid ở những người khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư, nồng độ palonosetron trong huyết tương ban đầu giảm, sau đó là sự đào thải chậm khỏi cơ thể. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian ( $AUC_{0-\infty}$ ) thường tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 0,3 đến 90 mcg/kg ở người khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều palonosetron hydroclorid liều duy nhất 3 mcg/kg (hoặc 0,21 mg/70 kg) cho 6 bệnh nhân ung thư, nồng độ tối đa trung bình ( $\pm SD$ ) trong huyết tương được ước tính là  $5630 \pm 5480$  ng/L và AUC trung bình là  $35,8 \pm 20,9$  h\*mcg/L.

- Sau khi tiêm tĩnh mạch Palonosetron hydroclorid 0,25 mg cách ngày một lần với 3 liều ở 11 bệnh nhân ung thư, mức tăng trung bình nồng độ palonosetron trong huyết tương từ Ngày 1 đến Ngày 5 là  $42 \pm 34\%$ . Sau khi tiêm tĩnh mạch palonosetron 0,25 mg một lần mỗi ngày trong 3 ngày ở 12 đối tượng khỏe mạnh, mức tăng trung bình ( $\pm SD$ ) của nồng độ palonosetron trong huyết tương từ Ngày 1 đến Ngày 3 là  $110 \pm 45\%$ .

- Sau khi tiêm tĩnh mạch Palonosetron hydroclorid ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật (phẫu thuật bụng hoặc cắt tử cung qua đường âm đạo), các đặc tính dược động học của palonosetron tương tự như những đặc tính được quan sát thấy ở bệnh nhân ung thư.

#### **Phân bố**

Palonosetron có thể tích phân bố khoảng  $8,3 \pm 2,5$  L/kg. Khoảng 62% palonosetron liên kết với protein huyết tương.

**Thải trừ**

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 10 mcg/kg [14 C]-palonosetron, khoảng 80% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 144 giờ với palonosetron chiếm khoảng 40% liều dùng. Ở những người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn thân của palonosetron là  $0,160 \pm 0,035$  L/giờ/kg và độ thanh thải qua thận là  $0,067 \pm 0,018$  L/giờ/kg. Thời gian bán thải cuối cùng trung bình là khoảng 40 giờ.

**Chuyển hóa**

Palonosetron được thải trừ bằng nhiều con đường với khoảng 50% được chuyển hóa để tạo thành hai chất chuyển hóa chính: N-oxide-palonosetron và 6-S-hydroxy-palonosetron. Mỗi chất chuyển hóa này có ít hơn 1% hoạt tính đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> của palonosetron. Các nghiên cứu chuyển hóa in vitro cho thấy rằng CYP2D6 và ở mức độ thấp hơn là CYP3A4 và CYP1A2 có liên quan đến quá trình chuyển hóa của palonosetron. Tuy nhiên, các thông số dược động học lâm sàng không khác biệt đáng kể giữa những người chuyển hóa kém và nhiều cơ chất của CYP2D6.

**Quản thể bệnh nhân cụ thể**

Trẻ em

Dữ liệu dược động học được thu thập từ một nhóm nhỏ bệnh nhi ung thư được dùng liều duy nhất tiêm tĩnh mạch Palonosetron hydroclorid 10 mcg/kg hoặc 20 mcg/kg. Khi tăng liều từ 10 mcg/kg lên 20 mcg/kg, AUC trung bình tăng theo tỷ lệ liều. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C<sub>T</sub>) được báo cáo vào cuối thời điểm truyền 15 phút với liều 20 mcg/kg rất khác nhau ở tất cả các nhóm tuổi và có xu hướng thấp hơn ở những bệnh nhân dưới 6 tuổi so với những bệnh nhân lớn tuổi như được trình bày trong Bảng 4. Thời gian bán thải trung bình là 30 giờ ở các nhóm tuổi tổng thể và dao động từ khoảng 20 đến 30 giờ ở các nhóm tuổi sau khi dùng liều 20 mcg/kg.

Độ thanh thải tổng thể của cơ thể (L/h/kg) ở bệnh nhân từ 12 đến 17 tuổi tương tự như ở người lớn khỏe mạnh. Không có sự khác biệt rõ ràng về thể tích phân bố khi biểu thị bằng L/kg.

**Bảng 4: Các thông số dược động học ở bệnh nhi ung thư sau khi tiêm tĩnh mạch 20 mcg/kg Palonosetron hydroclorid trong 15 phút**

| Thông số<br>dược động<br>học* | Nhóm tuổi trẻ em |                           |                            |                             |
|-------------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                               | Dưới 2 tuổi      | 2 tuổi đến<br>dưới 6 tuổi | 6 tuổi đến<br>dưới 12 tuổi | 12 tuổi đến<br>dưới 17 tuổi |
|                               | N = 12           | N = 42                    | N = 38                     | N = 44                      |
| C <sub>T</sub> **, ng/L       | 9025 (197)       | 9414 (252)                | 16275 (203)                | 11831 (176)                 |
|                               |                  | N = 5                     | N = 7                      | N = 10                      |

|                               |              |             |              |              |
|-------------------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| AUC <sub>0-∞</sub><br>h*mcg/L | 103,5 (40,4) | 98,7 (47,7) | 124,5 (19,1) | 103,5 (40,4) |
|                               | N = 6        | N = 14      | N = 13       | N = 19       |
| Độ thanh thải<br>*** L/h/kg   | 0,31 (34,7)  | 0,23 (51,3) | 0,19 (46,8)  | 0,16 (27,8)  |
| V <sub>ss</sub> *** L/kg      | 6,08 (36,5)  | 5,29 (57,8) | 6,26 (40,0)  | 6,20 (29,0)  |

\*Giá trị trung bình hình học (CV) ngoại trừ T<sub>1/2</sub> là giá trị trung bình

\*\*C<sub>t</sub> là nồng độ palonosetron trong huyết tương khi kết thúc truyền 15 phút

\*\*\*Độ thanh thải và V<sub>ss</sub> được tính từ 10 và 20 mcg/kg và được điều chỉnh theo trọng lượng

#### Nhóm chủng tộc hoặc sắc tộc

Dược động học của palonosetron được đặc trưng ở 24 đối tượng người Nhật khỏe mạnh với liều tiêm tĩnh mạch từ 3 đến 90 mcg/kg. Tổng độ thanh thải ở người Nhật Bản cao hơn 25% so với người da trắng, tuy nhiên, mức tăng này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

#### Bệnh nhân suy thận

Suy thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đáng kể đến các thông số dược động học của palonosetron. Tổng phơi nhiễm toàn thân tăng khoảng 28% ở bệnh nhân suy thận nặng so với người khỏe mạnh. Sự gia tăng này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

#### Bệnh nhân suy gan

Suy gan không ảnh hưởng đáng kể đến độ thanh thải toàn bộ của palonosetron so với người khỏe mạnh.

### **15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:**

**Điều kiện bảo quản:** Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

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

**Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS

### **16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Số nhà 789, Đường Đình Ấm - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc, Việt Nam

ĐT: 02113 861233

Fax: 02113 862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc, Việt Nam