



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FASETIN

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang mềm chứa:

Thành phần được chất: Palonosetron (dưới dạng palonosetron hydroclorid) 500 mcg

Thành phần tá dược: Nước tinh khiết, butylated hydroxyanisole, polyglyceryl-3 dioleate, glycerol monocaprylocaprate (type I), gelatin, sorbitol 70%, glycerin, methylparaben, propylparaben, ethyl vanillin, titan dioxid

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang mềm.

Mô tả: Viên nang mềm hình oval, màu trắng, dịch thuốc trong nang không màu đến vàng nhạt.

Viên khô, cầm không dính tay, không biến dạng, không nứt vỡ, mép hàn viên kín, dịch thuốc không chảy ra ngoài.

3. CHỈ ĐỊNH

Dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây nôn trung bình ở người lớn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Chỉ nên dùng thuốc này trước khi hóa trị liệu.

Liều dùng:

Người lớn:

Uống 500 mcg palonosetron khoảng 1 giờ trước khi hóa trị.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của palonosetron ở trẻ em chưa được thiết lập.

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Chưa có dữ liệu ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Có thể uống trước hoặc sau khi ăn.



5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Vì palonosetron có thể làm tăng thời gian đi qua đại tràng, do đó những bệnh nhân có tiền sử táo bón hoặc có dấu hiệu tắc ruột bán cấp nên được theo dõi sau khi sử dụng. Hai trường hợp táo bón với tình trạng phân bị lèn chặt phải nhập viện đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng palonosetron 750 mcg.

Ở tất cả các mức liều thử nghiệm, palonosetron không gây kéo dài khoảng QTc trên lâm sàng. Một nghiên cứu triệt để đặc trưng QT/QTc được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho dữ liệu rõ ràng chứng minh ảnh hưởng của palonosetron trên QT/QTc.

Tuy nhiên, như đối với các thuốc đối kháng 5-HT₃ khác, cần thận trọng trong việc sử dụng palonosetron ở bệnh nhân có hoặc có thể tiến triển kéo dài khoảng QT, bao gồm những bệnh nhân mà bản thân hoặc tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài, mất cân bằng điện giải, suy tim sung huyết, chậm nhịp tim, rối loạn dẫn truyền và bệnh nhân dùng thuốc chống loạn nhịp tim hoặc các sản phẩm thuốc khác mà dẫn đến kéo dài khoảng QT hoặc mất cân bằng điện giải. Hạ kali và magesi huyết cần được điều chỉnh trước khi dùng các thuốc đối kháng 5-HT₃.

Đã có những báo cáo về hội chứng serotonin khi sử dụng các thuốc đối kháng 5-HT₃ đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc serotonergic khác như các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) và các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin/noradrenalin (SNRI). Cần theo dõi thích hợp những triệu chứng giống hội chứng serotonin ở bệnh nhân.

Palonosetron không nên dùng để phòng ngừa hoặc điều trị buồn nôn và nôn vào những ngày sau khi hóa trị nếu không liên quan đến việc sử dụng hóa trị liệu khác.

Tá dược

Thuốc này có chứa sorbitol. Bệnh nhân bị rối loạn không dung nạp fructose do di truyền không nên dùng thuốc này.

Methylparaben, propylparaben có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

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

Phụ nữ có thai

Không có sẵn dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng palonosetron trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với phụ nữ mang thai, sự phát triển của phôi/thai, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển sau khi sinh. Chỉ có dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu ở động vật về sự vận chuyển qua nhau thai.

Không có dữ liệu về việc sử dụng palonosetron trên phụ nữ có thai, vì vậy không nên sử dụng palonosetron cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Vì không có dữ liệu liên quan đến sự bài tiết palonosetron trong sữa mẹ, nên ngừng cho con bú trong khi điều trị.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu liên quan đến ảnh hưởng của palonosetron lên khả năng sinh sản.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

Palonosetron có thể gây chóng mặt, buồn ngủ hoặc mệt mỏi, bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Palonosetron được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, với sự đóng góp nhỏ bởi các isoenzym CYP3A4 và CYP1A2. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, palonosetron không ức chế hoặc cảm ứng cytochrom isoenzym P450 tại các nồng độ sử dụng trong lâm sàng.

Các thuốc hóa trị liệu

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, palonosetron không ức chế hoạt tính chống ung thư của 5 thuốc hóa trị liệu được thử nghiệm (cisplatin, cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin và mitomycin C).

Metoclopramid

Trong một nghiên cứu lâm sàng, không có tương tác dược động học có ý nghĩa được chỉ ra giữa một liều duy nhất của palonosetron đường tĩnh mạch và nồng độ ở trạng thái ổn định của metoclopramid đường uống, là một chất ức chế CYP2D6.

Các chất ức chế và cảm ứng CYP2D6

Trong một phân tích dược động học quần thể, đã cho thấy rằng không có ảnh hưởng đáng kể nào trên độ thanh thải của palonosetron khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP2D6 (dexamethason và rifampicin) và các chất ức chế (bao gồm amiodaron, celecoxib, clorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, quinidin, ranitidin, ritonavir, sertralín hoặc terbinafin).

Corticosteroid

Palonosetron được sử dụng an toàn với các corticosteroid.

Các thuốc serotonergic (như SSRI và SNRI)

Đã có những báo cáo về hội chứng serotonin sau khi sử dụng kết hợp các thuốc đối kháng 5-HT₃ và các thuốc serotonergic khác (bao gồm SSRI và SNRI).

Các sản phẩm thuốc khác

Palonosetron được sử dụng an toàn với các thuốc giảm đau, thuốc chống nôn/chống buồn nôn, thuốc chống co thắt và thuốc kháng cholinergic.

Tương kỵ của thuốc:

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở liều 500 mcg (trên tổng số 161 bệnh nhân), các tác dụng không mong muốn được ghi nhận thường gặp nhất là đau đầu (3,7%), ít nhất là có thể liên quan đến palonosetron.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi sau đây được ghi nhận như là có thể hoặc có khả năng liên quan đến palonosetron. Các phản ứng bất lợi này được phân chia thành các mức độ như thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) hoặc ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$).

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Mất ngủ

Rối loạn thần kinh

Thường gặp: Đau đầu

Rối loạn thị giác

Ít gặp: Sung mắt

Rối loạn tim

Ít gặp: Block nhĩ thất độ một, block nhĩ thất độ hai

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: Khó thở

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: Táo bón, buồn nôn

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Đau cơ

Cận lâm sàng

Ít gặp: Tăng bilirubin máu

Sau khi đưa thuốc ra thị trường, rất hiếm trường hợp ($< 1/10.000$) xảy ra phản ứng quá mẫn với dung dịch tiêm tĩnh mạch palonosetron.

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 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.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

Liều dùng lên đến 6 mg đã được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng trên người lớn. Nhóm dùng liều cao nhất cho thấy tỷ lệ phản ứng có hại tương tự so với các nhóm liều dùng khác và không có tác dụng liên quan đến liều được ghi nhận. Trong trường hợp chắc chắn quá liều với palonosetron, nên theo dõi kết hợp với chăm sóc hỗ trợ.

Các nghiên cứu lọc máu chưa được tiến hành, tuy nhiên vì thể tích phân bố lớn, lọc máu ít có khả năng hiệu quả điều trị quá liều palonosetron.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống nôn và chống buồn nôn, thuốc đối kháng serotonin (5HT₃).

Mã ATC: A04AA05

Palonosetron là một chất đối kháng thụ thể chọn lọc có ái lực cao với thụ thể 5HT₃.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng trên 635 bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu ung thư gây nôn trung bình. Liều duy nhất 250 mcg, 500 mcg hoặc 750 mcg viên nang palonosetron dùng đường uống được dùng 1 giờ trước khi hóa trị liệu gây nôn trung bình được so sánh với liều đơn 250 mcg palonosetron tiêm tĩnh mạch được dùng 30 phút trước khi hóa trị. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng dexamethason hoặc giả được cùng với liệu pháp điều trị được chỉ định. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là phụ nữ (73%), người da trắng (69%) và chưa từng điều trị bằng hóa trị liệu trước đó (59%). Hoạt động chống nôn được ghi nhận trong vòng 0-24 giờ, 24-120 giờ và 0-120 giờ. Hiệu quả dựa trên sự chứng minh tính không thua kém của liều palonosetron dạng uống so với liều dạng tiêm tĩnh mạch. Tiêu chuẩn không thua kém được đáp ứng nếu giới hạn dưới của 98,3% khoảng tin cậy hai phía đối với sự khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của palonosetron dạng uống trừ đi dạng tiêm tĩnh mạch là lớn hơn -15%. Giới hạn không thua kém là 15%.

Như được trình bày trong Bảng 1, viên nang palonosetron 500 mcg đường uống được chứng minh là không thua kém so với các thuốc so sánh trong khoảng thời gian từ 0 đến 24 giờ và 0 đến 120 giờ; tuy nhiên, trong khoảng thời gian từ 24 đến 120 giờ, sự không thua kém không được thể hiện.

Mặc dù hiệu quả so sánh của palonosetron trong nhiều chu kỳ chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, 217 bệnh nhân tham gia vào một nghiên cứu đa trung tâm, nhấn mạnh về độ an toàn và được điều trị bằng viên nang palonosetron 750 mcg lên đến 4 chu kỳ hóa trị trong tổng số 654 chu kỳ hóa trị. Khoảng 74% bệnh nhân cũng được dùng liều duy nhất bằng đường uống hoặc dexamethason tiêm tĩnh mạch 30 phút trước khi hóa trị. Đáp ứng hoàn toàn không được đánh giá chính thức cho chu trình lặp lại. Tuy nhiên, nhìn chung tác dụng chống nôn trong khoảng thời gian 0-24 giờ là tương tự nhau trong suốt các chu kỳ lặp lại liên tiếp và mức độ an toàn tổng thể được duy trì trong tất cả các chu kỳ.

Bảng 1: Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân^a theo nhóm và giai đoạn điều trị

	Palonosetron 500 mcg đường uống (n=160)	Palonosetron 250 mcg đường tĩnh mạch (n=162)	Delta	
	%	%	%	
Đáp ứng hoàn toàn (Không nôn và không dùng thuốc cấp cứu)				98.3% CI^b
0-24 giờ	76,3	70,4	5,9	[-6,5%; 18,2%]
24-120 giờ	62,5	65,4	-2,9	[-16,3%; 10,5%]
0-120 giờ	58,8	59,3	-0,5	[-14,2%; 13,2%]
Kiểm soát hoàn toàn (Đáp ứng hoàn toàn và không buồn nôn hơn mức nhẹ)				Giá trị p^c
0-24 giờ	74,4	68,5	5,9	NS
24-120 giờ	56,3	62,3	-6,0	NS
0-120 giờ	52,5	56,2	-3,7	NS
Không buồn nôn (thang đo Likert)				Giá trị p^c
0-24 giờ	58,8	57,4	1,4	NS
24-120 giờ	49,4	47,5	1,9	NS
0-120 giờ	45,6	42,6	3,0	NS

^a Nhóm nghiên cứu dự định điều trị.

^b Nghiên cứu được thiết kế để chỉ ra sự không thua kém. Một giới hạn dưới lớn hơn -15% chứng minh sự không thua kém giữa palonosetron đường uống và thuốc so sánh palonosetron đường tĩnh mạch.

^c Thử nghiệm Chi-square. Mức ý nghĩa tại $\alpha = 0,0167$ (được điều chỉnh để so sánh nhiều lần). Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, palonosetron có khả năng chặn các kênh ion liên quan đến sự tái phân cực và khử cực tâm thất và kéo dài thời gian điện thế hoạt động.

Ảnh hưởng của palonosetron trên khoảng QTc được đánh giá trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, song song, có đối chứng với hoạt chất (moxifloxacin) và giả dược ở cả nam và nữ trưởng thành. Mục tiêu là đánh giá tác động lên ECG của palonosetron đường tiêm tĩnh mạch với các liều duy nhất 0,25, 0,75 hoặc 2,25 mg trên 221 đối tượng khỏe mạnh. Nghiên cứu đã chứng minh không có ảnh hưởng trên khoảng thời gian QT/QTc cũng như bất kỳ khoảng ECG nào khác ở liều lên đến 2,25 mg. Không có thay đổi đáng kể về lâm sàng được thể hiện trên nhịp tim, sự dẫn truyền nhĩ thất (AV) và tái phân cực.

Bệnh nhi

Phòng ngừa buồn nôn và nôn gây ra bởi hóa trị (CINV)

Tính an toàn và hiệu quả của palonosetron tiêm tĩnh mạch với liều duy nhất 3 µg/kg và 10 µg/kg được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng đầu tiên ở 72 bệnh nhân ở các nhóm tuổi sau, > 28 ngày đến 23 tháng (12 bệnh nhân), 2 đến 11 tuổi (31 bệnh nhân) và 12 đến 17 tuổi (29 bệnh

nhân), đang hóa trị gây nôn cao hoặc trung bình. Không có vấn đề về an toàn được đưa ra ở cả hai mức liều. Sự biến thiên hiệu quả chủ yếu là tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn (CR, được định nghĩa là không nôn, không dùng thuốc cấp cứu) trong 24 giờ đầu tiên sau khi bắt đầu hóa trị. Hiệu quả sau khi dùng palonosetron 10 µg/kg so với palonosetron 3 µg/kg tương ứng là 54,1% và 37,1%.

Hiệu quả của palonosetron trong việc phòng ngừa buồn nôn và nôn bởi hóa trị ở bệnh nhi ung thư được chứng minh trong một thử nghiệm then chốt không thua kém thứ cấp so sánh palonosetron truyền tĩnh mạch liều duy nhất so với phác đồ tiêm tĩnh mạch ondansetron. Tổng số 493 bệnh nhi, từ 64 ngày tuổi đến 16,9 tuổi, đang hóa trị gây nôn trung bình (69,2%) hoặc gây nôn cao (30,8%) được điều trị với palonosetron 10 µg/kg (tối đa 0,75 mg), palonosetron 20 µg/kg (tối đa 1,5 mg) hoặc ondansetron (3 x 0,15 mg/kg, tổng liều tối đa là 32 mg) 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị gây nôn trong chu kỳ 1. Hầu hết bệnh nhân chưa từng hóa trị (78,5%) trên tất cả các nhóm điều trị. Hóa trị gây nôn được sử dụng bao gồm doxorubicin, cyclophosphamid (< 1500 mg/m²), ifosfamid, cisplatin, dactinomycin, carboplatin và daunorubicin. Thuốc hỗ trợ corticosteroid, bao gồm dexamethason, được sử dụng kèm với hóa trị ở 55% bệnh nhân. Chỉ tiêu hiệu quả chủ yếu là đáp ứng hoàn toàn trong pha cấp tính của chu kỳ hóa trị đầu tiên, được xác định là không nôn, không nôn khan, không cần thuốc cấp cứu trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi bắt đầu hóa trị. Hiệu quả dựa trên sự chứng minh tính không thua kém của palonosetron dùng đường tĩnh mạch so với ondansetron dùng đường tĩnh mạch. Tiêu chuẩn không thua kém được đáp ứng nếu giới hạn dưới của 97,5% khoảng tin cậy cho sự khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của palonosetron đường tĩnh mạch trừ đi ondansetron đường tĩnh mạch là lớn hơn -15%. Trong các nhóm palonosetron 10 µg/kg, 20 µg/kg và ondansetron, tỷ lệ bệnh nhân có CR_{0-24h} tương ứng là 54,2%, 59,4% và 58,6%. Vì khoảng tin cậy 97,5% (thử nghiệm phân tầng Mantel-Haenszel) của sự khác biệt về CR_{0-24h} giữa palonosetron 20 µg/kg và ondansetron là [-11,7%; 12,4%], liều palonosetron 20 µg/kg đã chứng minh không thua kém so với ondansetron.

Trong khi nghiên cứu này chứng minh rằng bệnh nhi cần liều palonosetron cao hơn người trưởng thành để phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị, hồ sơ an toàn ở bệnh nhi phù hợp với hồ sơ an toàn được thiết lập ở người lớn.

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

Hai thử nghiệm nhi khoa được thực hiện. Tính an toàn và hiệu quả của palonosetron tiêm tĩnh mạch liều duy nhất ở 1 µg/kg và 3 µg/kg được so sánh trong nghiên cứu lâm sàng đầu tiên ở 150 bệnh nhân trong các nhóm tuổi sau đây: > 28 ngày đến 23 tháng (7 bệnh nhân), 2 đến 11 tuổi (96 bệnh nhân) và 12 đến 16 tuổi (47 bệnh nhân) trải qua phẫu thuật chọn lọc. Không có

vấn đề về an toàn được đưa ra ở tất cả các nhóm. Tỷ lệ bệnh nhân không nôn trong vòng 0-72 giờ sau khi phẫu thuật là tương tự sau các liều palonosetron 1 µg/kg và 3 µg/kg (88% và 84%). Thử nghiệm nhi khoa thứ hai là một nghiên cứu không thua kém, liều duy nhất, có đối chứng, nhóm song song, ngẫu nhiên, chéo đôi, mù đôi, đa trung tâm, so sánh palonosetron tiêm tĩnh mạch (1 µg/kg, tối đa 0,075 mg) so với ondansetron tiêm tĩnh mạch. Tổng số 670 bệnh nhi phẫu thuật tham gia, từ 30 ngày đến 16,9 tuổi. Chỉ tiêu hiệu quả chủ yếu, đáp ứng hoàn toàn (không nôn, không nôn khan và không dùng thuốc cấp cứu) trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi phẫu thuật đạt được ở 78,2% bệnh nhân trong nhóm palonosetron và 82,7% ở nhóm ondansetron. Với giới hạn không thua kém được xác định trước là -10%, khoảng tin cậy về tính không thua kém có ý nghĩa thống kê của thử nghiệm phân tầng Mantel-Haenszel đối với sự khác biệt trong chỉ tiêu chính, đáp ứng hoàn toàn (CR) là [-10,5; 1,7%], do đó đã không chứng minh được chỉ tiêu không thua kém. Không có vấn đề về an toàn được đưa ra trong cả hai nhóm điều trị.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, palonosetron được hấp thu tốt với sinh khả dụng tuyệt đối đạt 97%. Sau khi uống liều duy nhất sử dụng dung dịch đậm, trung bình nồng độ tối đa của palonosetron (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian ($AUC_{0-\infty}$) tỷ lệ thuận với liều dùng trong khoảng liều từ 3,0 đến 80 µg/kg ở người khỏe mạnh.

Ở 36 đối tượng nam và nữ khỏe mạnh được uống liều duy nhất viên nang palonosetron 500 mcg, nồng độ tối đa của palonosetron trong huyết tương (C_{max}) là $0,81 \pm 0,17$ ng/ml (trung bình $\pm$ SD) và thời gian đạt nồng độ tối đa (T_{max}) là $5,1 \pm 1,7$ giờ. Ở nữ giới (n=18), AUC trung bình cao hơn 35% và C_{max} trung bình cao hơn 26% so với nam giới (n=18).

Ở 12 bệnh nhân ung thư được uống liều duy nhất viên nang palonosetron 500 mcg trước khi hóa trị 1 giờ, C_{max} là $0,93 \pm 0,34$ ng/ml và T_{max} là $5,1 \pm 5,9$ giờ. AUC ở bệnh nhân ung thư cao hơn 30% so với người khỏe mạnh.

Bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến C_{max} và AUC của palonosetron đường uống. Vì vậy, có thể uống viên nang palonosetron trước hoặc sau khi ăn.

Phân bố

Palonosetron ở liều khuyến cáo được phân bố rộng rãi trong cơ thể với thể tích phân bố khoảng 6,9 đến 7,9 l/kg. Khoảng 62% palonosetron liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Palonosetron được thải trừ qua hai con đường, khoảng 40% thải trừ qua thận và khoảng 50% được chuyển hóa để tạo thành hai chất chuyển hóa chính, mà có ít hơn 1% hoạt tính đối kháng thụ thể 5HT₃ của palonosetron. Trong các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* đã cho thấy rằng các isoenzym CYP2D6 và ở một mức độ thấp hơn, CYP3A4 và CYP1A2 có liên quan đến chuyển

hóa của palonosetron. Tuy nhiên, các thông số dược động học lâm sàng không khác biệt đáng kể giữa các chất chuyển hóa mạnh và chuyển hóa kém của cơ chất isoenzym CYP2D6. Palonosetron không ức chế hoặc cảm ứng các isoenzym của cytochrom P450 tại các nồng độ sử dụng trong lâm sàng.

Thải trừ

Sau khi cho 6 đối tượng khỏe mạnh uống liều duy nhất 750 mcg [^{14}C]-palonosetron, 85% đến 93% tổng hoạt tính phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu và 5% đến 8% được thải trừ qua phân. Lượng palonosetron không chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu chiếm khoảng 40% liều dùng. Ở những đối tượng khỏe mạnh được dùng viên nang palonosetron 500 mcg, thời gian bán thải pha cuối ($t_{1/2}$) của palonosetron là 37 ± 12 giờ (trung bình $\pm$ SD) và ở bệnh nhân ung thư, $t_{1/2}$ là 48 ± 19 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất khoảng 0,75 mg palonosetron, độ thanh thải toàn phần của palonosetron ở người khỏe mạnh là 160 ± 35 ml/giờ/kg (trung bình $\pm$ SD) và độ thanh thải qua thận là $66,5 \pm 18,2$ ml/giờ/kg.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Độ tuổi không ảnh hưởng đến dược động học của palonosetron. Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Giới tính

Giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của palonosetron. Không cần thiết phải điều chỉnh liều theo giới tính.

Bệnh nhi

Dữ liệu dược động học của palonosetron tiêm tĩnh mạch liều duy nhất được thu nhận từ một tập hợp nhỏ bệnh nhi bị ung thư ($n=280$) sử dụng 10 $\mu\text{g/kg}$ hoặc 20 $\mu\text{g/kg}$. Khi liều được tăng từ 10 $\mu\text{g/kg}$ lên 20 $\mu\text{g/kg}$, sự gia tăng AUC trung bình tỷ lệ với liều được ghi nhận. Sau khi truyền tĩnh mạch liều duy nhất palonosetron 20 $\mu\text{g/kg}$, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_T) được báo cáo tại thời điểm cuối của 15 phút truyền tĩnh mạch là rất khác nhau trong tất cả các nhóm tuổi và có xu hướng thấp hơn ở những bệnh nhân dưới 6 tuổi so với ở nhóm bệnh nhi lớn tuổi hơn. Thời gian bán thải trung bình là 29,5 giờ ở tất cả các nhóm tuổi và trong khoảng từ 20 đến 30 giờ ở các nhóm tuổi sau khi dùng liều 20 $\mu\text{g/kg}$.

Tổng thể độ thanh thải toàn thân (L/h/kg) ở những bệnh nhân từ 12 đến 17 tuổi là tương tự với người lớn khỏe mạnh. Không có sự khác biệt rõ ràng về thể tích phân bố khi biểu thị dưới dạng L/kg.

Bảng 2: Các thông số dược động học ở trẻ em bị ung thư sau khi truyền tĩnh mạch palonosetron với liều 20 µg/kg trong 15 phút và ở bệnh nhân ung thư là người lớn tiêm bolus tĩnh mạch nhanh liều palonosetron 3 và 10 mg/kg

	Bệnh nhi ung thư ^a				Bệnh nhân người lớn ung thư ^b	
	< 2 tuổi	2 đến < 6 tuổi	6 đến < 12 tuổi	12 đến < 17 tuổi	3 µg/kg	10 µg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC _{0-∞} , giờ.µg/L	69,0 (49,5)	103,5 (40,4)	98,7 (47,7)	124,5 (19,1)	35,8 (20,9)	81,8 (23,9)
T _{1/2} , giờ	24,0	28	23,3	30,5	56,4 (5,81)	49,8 (14,4)
	N=6	N=14	N=13	N=19	N=6	N=5
Độ thanh thải ^d L/giờ/kg	0,31 (34,7)	0,23 (51,3)	0,19 (46,8)	0,16 (27,8)	0,10 (0,04)	0,13 (0,05)
Thể tích phân bố ^{c, d} , L/kg	6,08 (36,5)	5,29 (57,8)	6,26 (40,0)	6,20 (29,0)	7,91 (2,53)	9,56 (4,21)

^a Các thông số dược động học được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình (CV) ngoại trừ T_{1/2} là giá trị trung vị.

^b Các thông số dược động học biểu thị dưới dạng trung bình cộng (SD)

^c Độ thanh thải và thể tích phân bố ở trẻ em được tính theo cân nặng từ cả hai nhóm liều kết hợp 10 µg/kg và 20 µg/kg. Ở người lớn trưởng thành các mức liều khác nhau được chỉ ra ở tiêu đề của cột.

^d Vcc được báo cáo với trẻ em bị ung thư, Vz được báo cáo cho bệnh nhân người lớn bị ung thư.

Suy thận

Suy thận nhẹ hoặc trung bình không ảnh hưởng đáng kể đến các thông số dược động học của palonosetron. Suy thận nặng làm giảm độ thanh thải thận, tuy nhiên độ thanh thải toàn thân ở những bệnh nhân này là tương tự với những đối tượng khỏe mạnh. Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không có dữ liệu dược động học ở những bệnh nhân phải lọc máu.

Suy gan

Suy gan không ảnh hưởng đáng kể đến độ thanh thải toàn thân của palonosetron so với những người khỏe mạnh. Mặc dù thời gian bán thải pha cuối và lượng thuốc trung bình trong tuần hoàn của palonosetron tăng lên ở đối tượng bị suy gan nặng, không cần thiết phải giảm liều.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên.

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 5 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Địa chỉ: Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, Ấp Bàu Tre 2, Xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

