

khi tiêm quá 5 liều chưa được chứng minh.

Trẻ nhỏ bị nhiễm RSV trong khi đang tiêm palivizumab phải tiếp tục tiêm liều thông thường hàng tháng cho đến hết mùa RSV.

Do nồng độ palivizumab trong máu giảm sau khi sử dụng tim phổi nhân tạo, do đó, ở trẻ phải sử dụng tim phổi nhân tạo, khuyến cáo tiêm bổ sung một liều palivizumab 15 mg/kg ngay khi bệnh nhân ổn định sau phẫu thuật để đảm bảo đủ nồng độ tác dụng của thuốc (ngay cả khi sớm hơn 1 tháng sau liều cuối). Sau đó, tiêm tiếp các liều thông thường mỗi tháng một lần.

Tương tác thuốc

Chưa có một nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc giữa palivizumab với các thuốc khác. Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 ở trẻ sinh non và trẻ bị loạn sản phế quản phổi, tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm placebo và palivizumab đã được tiêm chủng các vắc xin thông thường, vắc xin phòng cúm, thuốc giãn phế quản hoặc corticosteroid là tương tự nhau và không thấy tăng ADR nào trong các nhóm bệnh nhân đó.

Vì là kháng thể đơn dòng đặc hiệu đối với RSV, nên palivizumab được cho là không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đối với các vắc xin.

Palivizumab có thể ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán RSV (xem phần Thận trọng).

Tương kỵ

Không được trộn palivizumab với các thuốc khác hoặc các dung môi khác.

Quá liều và xử trí

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 3 trẻ nhỏ đã dùng liều vượt quá 15 mg/kg, lần lượt là 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg và 22,27 mg/kg, nhưng không gây hậu quả nào.

Theo các báo cáo hậu mãi, đã ghi nhận trường hợp dùng liều cao tới 85 mg/kg, nhưng các phản ứng bất lợi được ghi nhận không khác biệt so với bệnh nhân dùng liều 15 mg/kg.

Trong trường hợp quá liều, nhà sản xuất khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi và điều trị triệu chứng nếu cần.

Cập nhật lần cuối: 2020.

PALONOSETRON

Tên chung quốc tế: Palonosetron.

Mã ATC: A04AA05.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn, thuốc kháng chọn lọc trên thụ thể serotonin (5HT₃).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 500 microgam.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 50 microgam/ml (1,5 ml, 5 ml).

Được lực học

Serotonin (5-HT) là chất trung gian thần kinh chính cho phản ứng nôn sau hóa trị liệu. Các thụ thể 5-HT₃ tập trung ở ngoại vi của dây thần kinh phế vị và ở trung ương tại vùng nhận cảm hóa học (CTZ) và trung tâm nôn ở hành não. Sau khi tiếp xúc với các chất phóng xạ hoặc các chất gây độc tế bào, serotonin (5-HT) được giải phóng từ các tế bào thần kinh nội tiết (tế bào ECL) trong lớp chất nhày niêm mạc ruột non. Serotonin sau đó sẽ kích thích dây thần kinh phế vị thông qua thụ thể 5-HT₃. Kích thích này sau đó được truyền đến và kích thích thụ thể 5-HT₃ trong trung tâm nôn trên hành não và vùng nhận cảm hóa học (CTZ) và khởi phát đáp ứng nôn.

Palonosetron là một thuốc chống nôn mạnh, thuốc đối kháng chọn lọc trên thụ thể 5-HT₃, giúp dự phòng và làm giảm phản ứng nôn do hóa trị liệu và xạ trị. Các cơ chế chống nôn và buồn nôn sau

phẫu thuật chưa được biết rõ nhưng có lẽ cũng theo cơ chế chống nôn và buồn nôn do nhiễm độc tế bào.

Được động học

Hấp thu: Palonosetron hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống của thuốc vào khoảng 97%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

Phân bố: Thuốc phân bố rộng, thể tích phân bố của thuốc khoảng 6,9 - 7,9 lít/kg. Thuốc gắn với protein huyết tương vào khoảng 62%.

Chuyển hóa: Khoảng 50% thuốc bị chuyển hóa ở gan thông qua hệ thống enzym CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 thành các chất chuyển hóa ít có hoạt tính N-oxid-palonosetron và 6-S-hydroxy-palonosetron.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận 80% trong đó 40% dưới dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người lớn khoảng 40 giờ, ở trẻ em khoảng 20 - 30 giờ.

Chỉ định

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

Dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây nôn nặng.

Dự phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Thuốc có thể làm giảm nhu động ruột. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân táo bón hoặc có dấu hiệu tắc nghẽn ruột bán cấp, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân sau khi dùng palonosetron.

Thuốc không làm kéo dài khoảng QT có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, tương tự các thuốc đối kháng trên thụ thể 5-HT₃, thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT như tiền sử hoặc tiền sử gia đình có kéo dài khoảng QT, bất thường điện giải, suy tim sung huyết, loạn nhịp chậm, rối loạn dẫn truyền, bệnh nhân đang dùng các thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT hoặc bất thường điện giải. Tình trạng hạ kali huyết và magiesi huyết nên được điều trị trước khi dùng các thuốc đối kháng trên thụ thể 5-HT₃.

Kiểm soát chặt chẽ các dấu hiệu hội chứng serotonin như thay đổi trạng thái (kích động ảo giác, hoang tưởng, hôn mê), bất thường trên hệ thần kinh thực vật (nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, chóng mặt, bốc hỏa, tăng thân nhiệt), triệu chứng trên thần kinh cơ (run, cứng cơ, tăng phản xạ, rung giật cơ), cơ giật có hoặc không có các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn tiêu chảy. Thận trọng khi phối hợp với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic do có thể làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu nghiên cứu về việc sử dụng palonosetron ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây độc tính trên sinh sản. Tuy nhiên chưa rõ nguy cơ cho người. Không khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, trừ khi lợi ích đối với mẹ vượt trội nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ liệu palonosetron và chất chuyển hóa của nó có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không nên cho trẻ bú mẹ trong thời gian mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp

Tim mạch: kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, nhịp tim chậm, nhịp xoang chậm, nhịp tim nhanh.

TKTW: đau đầu, chóng mặt, lo âu.

Da: ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng kali huyết.

Tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, đầy hơi.

Sinh dục, tiết niệu: bí tiểu.

Gan: Tăng ALT, tăng AST.

Cơ, xương khớp: yếu cơ.

Hiểm gặp

Giảm thị lực, phù toàn thân, thiếu máu, chán ăn, đau khớp, lạnh, hạ huyết áp, giảm nhu động ruột, giảm tiểu cầu, các bệnh lý trên da (trẻ em và thanh thiếu niên), giãn tĩnh mạch, lở loét, loạn vận động, chảy máu cam, ban đỏ, sáng chói, ngoại tâm thu, kích ứng mắt, sóng T phẳng trên điện tâm đồ, hội chứng giống cúm, nấc, bốc hỏa, tăng đường huyết, mất cảm, tăng huyết áp, hạ kali huyết, thờ chậm, tăng bilirubin (tạm thời), tăng enzym gan, đau tại vị trí tiêm truyền (trẻ em), mất ngủ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, nhiễm acid chuyển hóa, say tàu xe, dị cảm, hội chứng serotonin, tăng tiết nước bọt, loạn nhịp xoang, nhịp nhanh xoang, ngoại tâm thu thất, ù tai, đổi màu tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện các triệu chứng của hội chứng serotonin. Ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dạng uống: Nên uống 1 giờ trước khi hóa trị liệu hoặc xạ trị. Nuốt toàn bộ viên thuốc với nước.

Dạng tiêm: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 30 giây hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 phút.

Liều dùng

Người lớn

Dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu nguy cơ gây nôn trung bình

Đường uống: Uống 500 microgam, 1 giờ trước khi bắt đầu điều trị.

Dạng tiêm: 250 microgam, tiêm tĩnh mạch trong 30 giây, trước khi bắt đầu hóa trị liệu 30 phút.

Dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu nguy cơ gây nôn nặng

Dạng tiêm: 250 microgam, tiêm tĩnh mạch trong 30 giây, trước khi bắt đầu hóa trị liệu 30 phút.

Dự phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch trong 10 giây, 1 liều 75 microgam ngay trước khi gây mê.

Trẻ em: Dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu

Trẻ em 1 tháng tuổi - 17 tuổi: Tiêm truyền tĩnh mạch 20 microgam/kg, trong 15 phút (tổng liều tối đa 1 500 microgam), trước khi hóa trị liệu 30 phút.

Trẻ em dưới 1 tháng tuổi: Hiệu quả và tính an toàn chưa được chứng minh.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp: Tránh phối hợp đồng thời palonosetron với apomorphin.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Palonosetron tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic như các thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI), các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-norepinephrin (SNRI), IMAO, mirtazapin, fentanyl, lithi, xanh methylen tiêm tĩnh mạch. Thận trọng khi phối hợp palonosetron với các thuốc trên do làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin.

Palonosetron giảm nồng độ/tác dụng của: tapentadol, tramadol.

Quá liều và xử trí

Chưa có trường hợp quá liều nào được ghi nhận.

Xử trí: Do chưa có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng là chủ yếu.

Cập nhật lần cuối: 2019.

PAMIDRONAT

Tên chung quốc tế: Pamidronate.

Mã ATC: M05BA03 (acid pamidronic).

Loại thuốc: Thuốc chống tăng calci huyết, thuốc ức chế tiêu xương, chất dẫn bisphosphonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột để pha loãng thành dung dịch đậm đặc: 15 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg (có kèm ống dung môi).

Dung dịch đậm đặc: 15 mg/ml (lọ 1 ml, 2 ml, 4 ml, 6 ml).

Dung dịch đậm đặc: 3 mg/ml (lọ 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml).

Dung dịch đậm đặc phải pha loãng trước khi tiêm truyền.

Dược lực học

Tác dụng dược lý chủ yếu của pamidronat là ức chế tiêu xương. Mặc dù, không biết đầy đủ cơ chế tác dụng chống tiêu xương, người ta cho rằng có nhiều yếu tố tham gia vào tác dụng này. Pamidronat hấp phụ vào các tinh thể calci phosphat (hydroxyapatit) trong xương và có thể ngăn chặn trực tiếp sự hòa tan thành phần khoáng này của xương thông qua tác động lên tế bào hủy xương (hủy cốt bào) cũng như tiền tế bào hủy xương (tiền hủy cốt bào). Mặt khác, các bisphosphonat không tác động rõ ràng - nồng độ calci trong ống thận. Nghiên cứu *in vitro* gợi ý ức chế hoạt động hủy cốt bào góp phần vào tác dụng ức chế tiêu xương.

Trong nghiên cứu trên động vật, với liều dùng để điều trị chứng tăng calci huyết, pamidronat ức chế tiêu xương mà không ức chế tạo xương và ngấm khoáng. Việc sử dụng pamidronat để điều trị chứng tăng calci huyết trong ung thư có liên quan - phát hiện trong các nghiên cứu trên động vật rằng thuốc này ức chế được sự tiêu xương xảy ra do một số khối u tăng hoạt động hủy cốt bào gây nên. Nồng độ phosphat huyết thanh giảm xuống sau khi dùng pamidronat là do phosphat giải phóng khỏi xương và tăng thải trừ qua thận, vì nồng độ hormon tuyến cận giáp thường bị suy giảm trong tăng calci huyết do ung thư, nay trở về bình thường. Khi dùng liệu pháp phosphat cho người có đáp ứng giảm nồng độ phosphat huyết thanh thì nồng độ phosphat thường trở về bình thường trong vòng 7 - 10 ngày.

Tỷ lệ calci/creatinin và hydroxyprolin/creatinin trong nước tiểu giảm và thường trở về bình thường hoặc dưới bình thường sau khi điều trị bằng pamidronat. Những thay đổi này xảy ra trong tuần đầu sau khi điều trị, nồng độ calci trong huyết thanh cũng giảm và phù hợp với tác dụng dược lý chống tiêu xương.

Khi truyền tĩnh mạch pamidronat từ 60 - 90 mg trong 4 - 6 giờ, chứng tăng calci huyết do ung thư giảm đi sau vài ngày và tác dụng thường kéo dài trong vài tuần.

Trong nghiên cứu thực nghiệm, tiêm truyền một liều 60 - 90 mg pamidronat có tác dụng cải thiện về triệu chứng và hóa sinh trong bệnh Paget.

Dược động học

Xuất hiện tác dụng sau 24 - 48 giờ tiêm thuốc, tác dụng mạnh nhất sau 5 - 7 ngày. Giống như các thuốc có bản chất bisphosphonat, pamidronat kém hấp thu qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 1 - 3%. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 54%.

Sau khi tiêm truyền 30 mg, 60 mg và 90 mg pamidronat trong 4 giờ và 90 mg pamidronat trong 24 giờ, tổng cộng trung bình $46 \pm 16\%$ lượng thuốc được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu trong vòng 120 giờ, theo mô hình hai ngăn.

Lượng thuốc tổng cộng bài tiết vào nước tiểu liên quan tuyến tính với liều dùng. Nửa đời thải trừ trung bình là 28 ± 7 giờ. Chú ý nửa đời thải trừ trong huyết tương của các bisphosphonat từ 1 - 6 giờ nhưng nửa đời thải trừ trong xương thì rất dài. Tốc độ thải trừ khỏi xương chưa được xác định. Người suy thận có xu hướng giảm tỷ lệ