https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 0311467407 - C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH MỘT THÀNH VIÊN ÂN PHÁT
Rx
Q. BÌNH THẠNH - T.P HỒ CHÍ MINH

VOMISAFE

Dung dịch tiêm palonosetron 250 mcg/ 5ml

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng
Để xa tầm tay trẻ em
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ 5 ml dung dịch tiêm chứa:
Thành phần hoạt chất: Palonosetron (dưới dạng palonosetron hydrochlorid) 250 mcg
Thành phần tá dược: Mannitol, dinatri edetat dihydrat, trinatri citrat dihydrat, acid citric monohydrat, natri hydroxyd hoặc hydrocloric acid, nước pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ: Dung dịch tiêm.
Mô tả dạng bào chế: Dung dịch trong suốt, không có tiểu phân nhìn thấy được.

CHỈ ĐỊNH

VOMISAFE được chỉ định cho người lớn để:
- Phòng ngừa buồn nôn và nôn cấp tính do hóa trị liệu ung thư gây nôn cao.
- Phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây nôn trung bình.

VOMISAFE được chỉ định ở bệnh nhi từ 1 tháng tuổi trở lên:
- Phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây nôn cao và phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây nôn trung bình.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

VOMISAFE nên được dùng trước khi hóa trị liệu. Sản phẩm thuốc này nên được sử dụng bởi một bác sĩ điều trị dưới sự giám sát y khoa thích hợp.
Liều dùng:
Người lớn
Liều duy nhất 250 mcg palonosetron được tiêm bolus tĩnh mạch liều duy nhất khoảng 30 phút trước khi hóa trị. VOMISAFE được tiêm trong vòng 30 giây.
Hiệu quả của VOMISAFE trong việc phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị gây nôn cao có thể được tăng cường bằng cách dùng thêm corticosteroid trước khi hóa trị.
Người cao tuổi
Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người cao tuổi.
Bệnh nhi
Trẻ em trên 1 tháng tuổi và trẻ nhỏ dưới 17 tuổi
Liều duy nhất 20 mcg/kg (tổng liều tối đa không nên vượt quá 1500 mcg) palonosetron truyền tĩnh mạch 15 phút, trước khi bắt đầu hóa trị khoảng 30 phút.
Tính an toàn và hiệu quả của VOMISAFE ở bệnh nhi dưới 1 tháng tuổi vẫn chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu. Dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng VOMISAFE để phòng ngừa buồn nôn và nôn ở bệnh nhi dưới 2 tuổi.

https://trungtamthuoc.com/

Suy gan
Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
Suy thận
Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
Không có dữ liệu cho những bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối đang lọc máu.

Cách dùng
Dùng tiêm truyền tĩnh mạch.

Xử lý thuốc sau khi sử dụng
Thuốc không được sử dụng hoặc bao bì phải được xử lý theo hướng dẫn của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Chống chỉ định cho bệnh nhân mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

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 magnesi huyết cần được điều chỉnh trước khi dùng các thuốc đối kháng 5 - HT3.
Đã có những báo cáo về hội chứng serotonin với việc 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 chất ức chế tái hấp thu serotonin/noradrenalin (SNRIs). Cần theo dõi thích hợp những triệu chứng giống hội chứng serotonin ở bệnh nhân.
VOMISAFE 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.
Sản phẩm thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi lọ, tức là về cơ bản "không chứa natri".

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Phụ nữ mang 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 hay 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 sử dụng palonosetron trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

https://trungtamthuoc.com/

Cho con bú

Vì không có dữ liệu liên quan đến sự bài tiết của 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.

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

Chưa có nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ 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 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 phổ biến, 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, chlorpromazin, cimetidin, doxorubicin, fluoxetin, haloperidol, paroxetin, quinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin hoặc terbinafin).

Corticosteroid

Palonosetron được sử dụng an toàn với các corticosteroid.

Các thuốc serotonergic (như SSRI và SNRIs)

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

Các sản phẩm thuốc khác

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

Tương kỵ

VOMISAFE không được trộn với các sản phẩm thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở người lớn ở liều 250 mcg (trên tổng số 633 bệnh nhân) những phản ứng bất lợi được ghi nhận thường gặp nhất là đau đầu (9%) và táo bón (5%), ít nhất là có thể liên quan đến VOMISAFE.

https://trungtamthuoc.com/

Trong các nghiên cứu lâm sàng những phản ứng bất lợi (ADRs) sau đây được ghi nhận như là có thể hoặc có khả năng liên quan đến VOMISAFE. Các phản ứng bất lợi này được phân chia thành các mức độ như thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10) hoặc ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100). Phản ứng bất lợi rất hiếm gặp (< 1/10.000) được báo cáo sau khi lưu hành.
Trong mỗi nhóm tần suất, những phản ứng bất lợi được trình bày theo trật tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Phân loại hệ cơ quan	Thường gặp (1/100 ≤ ADRs < 1/10)	Ít gặp (1/1.000 ≤ ADRs < 1/100)	Rất hiếm gặp[£] (ADR < 1/10.000)
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng kali huyết, rối loạn chuyển hóa, hạ calci huyết, hạ kali huyết, chứng chán ăn, tăng đường huyết, giảm thèm ăn.	
Rối loạn tâm thần		Lo âu, tâm trạng hưng phấn	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt	Tình trạng mơ màng, mất ngủ, dị cảm, ngủ lì bì, bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi	
Rối loạn thị giác		Kích ứng mắt, giảm thị lực	
Rối loạn tai và mê đạo		Say tàu xe, ù tai	
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh, chậm nhịp tim, ngoại tâm thu, suy tim nguyên phát, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhanh nhịp xoang, loạn nhịp xoang, ngoại tâm thu trên thất.	
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp, tăng huyết áp, đỏi màu tĩnh mạch, giãn tĩnh mạch.	
Rối loạn ngực trung thất và hô hấp		Nấc cục	
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón Tiêu chảy	Chứng khó tiêu, đau bụng, đau bụng trên,	

https://trungtamthuoc.com/

		khô miệng, chứng đầy hơi	
Rối loạn gan mật		Tăng bilirubin huyết	
Phản ứng trên da và mô dưới da		Viêm da dị ứng, mẩn ngứa	
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết		Đau khớp	
Rối loạn thận và tiết niệu		Bí tiểu, tiểu đường	
Rối loạn chung và rối loạn tại vị trí dùng thuốc		Suy nhược, sốt, mệt mỏi, cảm giác nóng, giống bệnh cúm	Phản ứng tại vị trí tiêm*
Khác		Tăng transaminase, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	

£ từ kinh nghiệm sau khi lưu hành

* bao gồm nóng, cứng, khó chịu và đau.

Bệnh nhi

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhi để ngăn ngừa buồn nôn và nôn bởi hóa trị liệu gây nôn mạnh và trung bình, 402 bệnh nhân được chỉ định liều duy nhất palonosetron (3, 10, 20 mcg/kg). Những phản ứng bất lợi thường gặp hoặc ít gặp sau đây được báo cáo với palonosetron, không trường hợp nào được báo cáo ở tần suất >1%.

Các phản ứng bất lợi được đánh giá ở bệnh nhi sử dụng palonosetron cho tới 4 chu kỳ hóa trị.

Phân loại hệ cơ quan	Thường gặp (1/100 ≤ ADRs < 1/10)	Ít gặp (1/1000 ≤ ADRs < 1/100)
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, rối loạn vận động
Rối loạn tim		Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, rối loạn dẫn truyền, nhanh nhịp xoang
Rối loạn ngực, trung thất và hô hấp		Ho, khó thở, chảy máu cam
Phản ứng trên da và mô dưới da		Viêm da dị ứng, ngứa, phản ứng trên da, mày đay.
Phản ứng chung và tại vị trí dùng thuốc		Sốt, đau tại vị trí truyền, phản ứng tại vị trí truyền, đau

Báo cáo phản ứng bất lợi bị nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng của lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

https://trungtamthuoc.com/

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có trường hợp quá liều được báo cáo.

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

Nghiên cứu lọc máu chưa được tiến hành, tuy nhiên vì thể tích phân bố lớn, lọc máu không có hiệu quả điều trị quá liều VOMISAFE.

Bệnh nhi

Không có trường hợp quá liều được báo cáo trên bệnh nhi trong các nghiên cứu lâm sàng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý: Nhóm thuốc chống nôn và chống buồn nôn, các chất đối kháng 5 HT3.

Mã ATC: A04AA05

Palonosetron là một đối kháng thụ thể chọn lọc có ái lực cao với thụ thể 5HT3. Trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi với tổng số 1.132 bệnh nhân đang hóa trị gây nôn trung bình bao gồm cisplatin ≤ 50 mg/m^2, carboplastin, cyclophosphamid ≤ 1.500 mg/m^2 và doxorubicin > 25 mg/m^2, palonosetron 250 mcg và 750 mcg được so sánh với ondansetron 32 mg (thời gian bán thải 4 giờ) hoặc dolasetron 100 mg (thời gian bán thải 7,3 giờ) dùng đường tĩnh mạch trong ngày 1, không kèm với dexamethason.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi với tổng số 667 bệnh nhân đang hóa trị gây nôn cao bao gồm cisplatin ≥ 60 mg/m^2, cyclophosphamid > 1.500 mg/m^2 và dacarbazin, palonosetron 250 mcg và 750 mcg được so sánh với ondansetron 32 mg dùng đường tĩnh mạch vào ngày 1. Dexamethason được dùng dự phòng trước khi hóa trị ở 67% bệnh nhân.

Những nghiên cứu then chốt không được thiết kế để đánh giá hiệu quả của palonosetron trong buồn nôn và nôn muộn. Hoạt tính chống nôn được ghi nhận trong vòng 0 - 24 giờ, 24 - 120 giờ và 0 - 120 giờ. Kết quả của những nghiên cứu trên hóa trị gây nôn trung bình và của những nghiên cứu trên hóa trị gây nôn cao được tóm tắt trong những bảng dưới đây.

Palonosetron không thấp kém hơn so với các thuốc so sánh trong pha nôn cấp tính trong cả hóa trị gây nôn trung bình và cao.

Mặc dù hiệu quả so sánh của palonosetron trong nhiều chu kỳ chưa được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, 875 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trong ba thử nghiệm pha 3 tiếp theo trong một nghiên cứu tính an toàn nhãn mở và được điều trị bằng palonosetron 750 mcg lên đến 9 chu kỳ bổ sung của hóa trị. Nhìn chung sự an toàn được duy trì trong tất cả các chu kỳ.

Bảng 1. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân[a] bởi nhóm và pha điều trị trong nghiên cứu hóa trị gây nôn trung bình so với ondansetron

	Palonosetron 250 mcg (n=189)	Ondansetron 32 mg (n=185)	g (Delta)	
	%	%	%	
Đáp ứng hoàn toàn (Không nôn và không dùng thuốc cấp cứu)				**97,5 CI[b]**
0 – 24 giờ	81,0	68,6	12,4	[1,8%; 22,8%]
24 – 120 giờ	74,1	55,1	19,0	[7,5%; 30,3%]

https://trungtamthuoc.com/

0 – 120 giờ	69,3	50,3	19,0	[7,4%; 30,7%]
Kiểm soát hoàn toàn (Đáp ứng hoàn toàn và không buồn nôn hơn mức trung bình)				**Giá trị p[c]**
0 – 24 giờ	76,2	65,4	10,8	NS
24 – 120 giờ	66,7	50,3	16,4	0,001
0 – 120 giờ	63,0	44,9	18,1	0,001
Không buồn nôn (thang đo Likert)				**Giá trị p[c]**
0 – 24 giờ	60,3	56,8	3,5	NS
24 – 120 giờ	51,9	39,5	12,4	NS
0 – 120 giờ	45,0	36,2	8,8	NS

[a] Nhóm nghiên cứu dự định điều trị

[b] Nghiên cứu được thiết kế để chỉ ra sự không thấp kém. Một giới hạn dưới lớn hơn -15% chứng minh không thấp kém hơn giữa palonosetron và thuốc so sánh

[c] Thử nghiệm Chi-square. Mức ý nghĩa tại α = 0,05

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân[a] bởi nhóm và pha điều trị trong nghiên cứu hóa trị gây nôn trung bình so với dolasetron

	Palonosetron 250 mcg (n=185)	Dolasetron 100 mg (n=191)	ϱ (Delta)	
	%	%	%	
Đáp ứng hoàn toàn (Không nôn và không dùng thuốc cấp cứu)				**97,5 CI[b]**
0 – 24 giờ	63,0	52,9	10,1	[-1,7%; 21,9%]
24 – 120 giờ	54,0	38,7	15,3	[3,4%; 27,1%]
0 – 120 giờ	46,0	34,0	12,0	[0,3%; 23,7%]
Kiểm soát hoàn toàn (Đáp ứng hoàn toàn và không buồn nôn hơn mức trung bình)				**Giá trị p[c]**
0 – 24 giờ	57,1	47,6	9,5	NS
24 – 120 giờ	48,1	36,1	12,0	0,018
0 – 120 giờ	41,8	30,9	10,9	0,027
Không buồn nôn (thang đo Likert)				**Giá trị p[c]**
0 – 24 giờ	48,7	41,4	7,3	NS
24 – 120 giờ	41,8	26,2	15,6	0,001
0 – 120 giờ	33,9	22,5	11,4	0,014

[a] Nhóm nghiên cứu dự định điều trị

[b] Nghiên cứu được thiết kế để chỉ ra sự không thấp kém. Một giới hạn dưới lớn hơn -15% chứng minh không thấp kém hơn giữa palonosetron và thuốc so sánh

[c] Thử nghiệm Chi-square. Mức ý nghĩa tại α = 0,05

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân[a] bởi nhóm và pha điều trị trong nghiên cứu hóa trị gây nôn mạnh so với ondansetron

	Palonosetron 250 mcg (n=223)	Ondansetron 32 mg (n=221)	ϱ (Delta)	
	%	%	%	
Đáp ứng hoàn toàn (Không nôn và không dùng thuốc cấp cứu)				**97,5 CI[b]**
0 – 24 giờ	59,2	57,0	2,2	[-8,8%; 13,1%]
24 – 120 giờ	45,3	38,9	6,4	[-4,6%; 17,3%]
0 – 120 giờ	40,8	33,0	7,8	[-2,9%; 18,5%]
Kiểm soát hoàn toàn (Đáp ứng hoàn toàn và không buồn nôn hơn mức trung bình)				**Giá trị p[c]**
0 – 24 giờ	56,5	51,6	4,9	NS
24 – 120 giờ	40,8	35,3	5,5	NS

https://trungtamthuoc.com/

0 – 120 giờ	37,7	29,0	8,7	NS
Không buồn nôn (thang đo Likert)				**Giá trị p[c]**
0 – 24 giờ	53,8	49,3	4,5	NS
24 – 120 giờ	35,4	32,1	3,3	NS
0 – 120 giờ	33,6	32,1	1,5	NS

[a] Nhóm nghiên cứu dự định điều trị

[b] Nghiên cứu được thiết kế để chỉ ra sự không thấp kém. Một giới hạn dưới lớn hơn -15% chứng minh không thấp kém hơn giữa palonosetron và thuốc so sánh

[c] Thử nghiệm Chi-square. Mức ý nghĩa tại α = 0,05

Ảnh hưởng của palonosetron trên huyết áp, nhịp tim, và các thông số ECG bao gồm QTc có thể so với ondansetron và dolasetron trong các nghiên cứu lâm sàng hóa trị liệu gây buồn nôn và nôn.

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 tích cực (moxifloxacin) và giả dược trên người lớn ở cả nam và nữ. Đối tượng được đánh giá tác động lên ECG của palonosetron đường tiêm tĩnh mạch liều duy nhất ở 0,25; 0,75 hoặc 2,25 mg trên 221 người 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 có ý nghĩa lâm sàng được chỉ ra 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 liều duy nhất với 3mcg/kg và 10mcg/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), hóa trị gây nôn cao và 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 (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 10mcg so với palonosetron 3mcg tương ứng là 54,1% và 37,1%.

Hiệu quả của palonosetron trong việc phòng ngừa buồn nôn và nôn gây ra bởi hóa trị ở bệnh nhi ung thư được chứng minh trong một thử nghiệm then chốt không thấp 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 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 mcg/kg (tối đa 0,75 mg), palonosetron 20 mcg/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 (< 1.500 mg/m^2), 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 không thấp kém của palonosetron dùng đường tĩnh mạch so với ondansetron

https://trungtamthuoc.com/

dùng đường tĩnh mạch. Tiêu chuẩn không thấp 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 10mcg/kg, 20mcg/kg và ondansetron, tỷ lệ bệnh nhân với $CR_{0\text{-}24giờ}$ là 54,2%; 54,9% và 58,6%. Vì khoảng tin cậy 97,5% (thử nghiệm phân tầng Mantel-Haenszel) của sự khác biệt trong $CR_{0\text{-}24giờ}$ giữa palonosetron 20mcg/kg và ondansetron là [-11,7%; 12,4%], liều palonosetron 20mcg/kg đã chứng minh không thấp kém so với ondansetron.

Trong khi nghiên cứu này chứng minh rằng bệnh nhi cần một 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 mcg/kg và 3 mcg/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 mcg/kg và 3 mcg/kg (88% và 84%).

Thử nghiệm nhi khoa thứ hai là một nghiên cứu không thấp kém, liều duy nhất, có đối chứng, nhóm song song, ngẫu nhiên, chéo đôi, mù đôi, đa trung tâm, so sánh panolosetron tiêm tĩnh mạch (1 mcg/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% trong nhóm ondansetron. Cho thấy giới hạn -10% không thấp kém được xác định trước, khoảng tin cậy không thấp kém có ý nghĩa thống kê của thử nghiệm phân tầng Mantel-Haensel cho 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 thấp kém. Không có vấn đề về an toàn được đưa ra trong cả hai nhóm điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng đường tĩnh mạch, nồng độ trong huyết tương bắt đầu suy giảm theo sau bởi sự thải trừ chậm ra khỏi cơ thể với thời gian bán thải cuối cùng trung bình khoảng 40 giờ. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian ($AUC_{0\text{-}\infty}$) thường tỷ lệ theo liều trong khoảng 0,3 - 90 mcg/kg ở người khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư.

Sau khi dùng đường tĩnh mạch 0,25 mg palonosetron một lần mỗi ngày, cách ngày cho 3 liều ở 11 bệnh nhân ung thư tinh hoàn, sự gia tăng độ lệch chuẩn (± SD) trung bình của nồng độ huyết tương từ ngày 1 đến ngày 5 là 42 ± 34%. Sau khi dùng đường tĩnh mạch palonosetron 0,25 mg một lần mỗi ngày trong 3 ngày ở 12 đối tượng khỏe mạnh, sự gia tăng độ lệch chuẩn (± SD) trung bình của nồng độ palonosetron trong huyết tương từ ngày 1 đến ngày 3 là 110 ± 45%.

https://trungtamthuoc.com/

Các mô phỏng dược động học chỉ ra rằng lượng thuốc trong tuần hoàn ($AUC_{0-\infty}$) của liều 0,25 mg dùng đường tĩnh mạch hàng ngày trong 3 ngày liên tiếp là tương tự với liều duy nhất 0,75 mg tiêm truyền tĩnh mạch, mặc dù C_{max} của liều duy nhất 0,75 mg là cao hơn.

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 liên quan đến chuyển hóa của palonosetron. Tuy nhiên, các thông số dược động học lâm sàng không khác nhau 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 liều duy nhất 10 mcg/kg [^{14}C] - palonosetron dùng đường tĩnh mạch, khoảng 80% liều được phát hiện trong vòng 144 giờ trong nước tiểu với sự có mặt của palonosetron dưới dạng không đổi chiếm khoảng 40% liều dùng. Sau liều duy nhất tiêm bolus tĩnh mạch ở người khỏe mạnh, độ thanh thải toàn phần của palonosetron là 173 ± 73 mL/phút và độ thanh thải thận là 53 ± 29 mL/phút. Độ thanh thải toàn phần thấp và thể tích phân bố lớn dẫn đến thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương khoảng 40 giờ. Mười phần trăm bệnh nhân có thời gian bán thải cuối cùng lớn hơn 100 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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

Giới tính

Giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của panolosetron. 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 các bệnh nhi bị ung thư (n = 280) sử dụng 10 mcg/kg hoặc 20 mcg/kg. Khi liều được tăng từ 10 mcg/kg lên 20 mcg/kg sự gia tăng AUC trung bình tỷ lệ liều được ghi nhận. Sau khi truyền tĩnh mạch liều duy nhất palonosetron 20 mcg/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 toàn bộ các nhóm tuổi và trong khoảng từ 20 đến 30 giờ ở các nhóm tuổi sau khi dùng liều 20 mcg/kg.

Tổng độ thanh thải toàn thân (L/giờ/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 trong thể tích phân bố khi biểu thị dưới dạng L/kg.

Bảng 4. Các thông số dược động học ở bệnh nhân nhi bị ung thư sau khi truyền tĩnh mạch palonosetron 20 mcg/kg trong vòng 15 phút và bệnh nhân ung thư người lớn tiêm bolus tĩnh mạch palonosetron liều 3 và 10 mcg/kg

https://trungtamthuoc.com/

	Bệnh nhân nhi bị ung thư				Bệnh nhân người lớn bị ung thư	
	< 2 tuổi	2 đến 6 tuổi	6 đến 12 tuổi	12 đến 17 tuổi	3,0 mcg/kg	10 mcg/kg
	N=3	N=5	N=7	N=10	N=6	N=5
AUC $_{0-\infty}$giờ. mcg/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	28,0	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 [c], L/h/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 bệnh nhi được tính theo cân nặng từ cả hai nhóm liều kết hợp 10 mcg/kg và 20 mcg/kg. Ở người trưởng thành các mức liều khác nhau được chỉ ra ở tiêu đề của cột.
[d] Vss được báo cáo với bệnh nhân nhi 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 tổng số 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 cuối cùng và lượng thuốc trong tuần hoàn trung bình của palonosetron được tăng lên ở đối tượng bị suy gan nặng, điều này không cho phép một sự giảm liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 5 ml.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ANFARM HELLAS S.A.

61st km NAT. RD. Athens-Lamia, Schimatari Viotias, 32009, Hy Lạp