https://nhathuocngocanh.com/

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PALCICLIB 75 (Viên nén bao phim Palbociclib 75 mg)
PALCICLIB 100 (Viên nén bao phim Palbociclib 100 mg)
PALCICLIB 125 (Viên nén bao phim Palbociclib 125 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Palbociclib 75 mg: Palbociclib .....75 mg
Viên nén bao phim Palbociclib 100 mg: Palbociclib .....100 mg
Viên nén bao phim Palbociclib 125 mg: Palbociclib .....125 mg

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, silicon dioxid keo, crospovidon XL, acid succinic, magnesi stearat, Vivacoat-PA-1P-000 (thành phần: talc, titan dioxid, hypromellose 6, polydextrose, polyethylen glycol 3350), red coninor E-172, FD & C Blue No.1.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Palbociclib 75 mg: Viên nén bao phim màu tím nhạt, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HERA", một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Palbociclib 100 mg: Viên nén bao phim màu tím nhạt, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình thoi, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HERA", cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Palbociclib 125 mg: Viên nén bao phim màu tím nhạt, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HERA", một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Palbociclib được chỉ định để điều trị ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn có thụ thể hormon (HR) dương tính, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2 (HER2) âm tính:

- Phối hợp với chất ức chế aromatase,
- Phối hợp với fulvestrant ở những phụ nữ đã được điều trị nội tiết trước đó.

Ở phụ nữ trước tiền mãn kinh hoặc tiền mãn kinh, nên phối hợp liệu pháp nội tiết với thuốc chủ vận hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị bằng palbociclib nên được bắt đầu và giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong sử dụng các thuốc chống ung thư.

Liều dùng

Liều khuyến cáo là palbociclib 125 mg x 1 lần/ngày trong 21 ngày liên tục, sau đó ngừng điều trị 7 ngày (theo lịch 3/1) để đạt một chu kỳ hoàn chỉnh là 28 ngày. Nên tiếp tục điều trị

https://nhathuocngocanh.com/

bằng palbociclib miễn là bệnh nhân nhận được lợi ích lâm sàng từ liệu pháp hoặc cho đến khi xuất hiện độc tính không thể chấp nhận được.

Khi phối hợp với palbociclib, nên sử dụng aromatase theo hướng dẫn sử dụng. Luôn phối hợp với một chất chủ vận LHRH khi kết hợp palbociclib và một chất ức chế aromatase để điều trị cho phụ nữ trước tiền mãn kinh/tiền mãn kinh.

Khi phối hợp với palbociclib, liều khuyến cáo của fulvestrant là 500 mg tiêm bắp vào các ngày 1, 15, 29 và mỗi tháng một lần sau đó. Tham khảo hướng dẫn sử dụng của fulvestrant.

Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp palbociclib với fulvestrant và trong suốt thời gian điều trị, phụ nữ trước tiền mãn kinh/tiền mãn kinh nên được điều trị bằng thuốc chủ vận LHRH theo hướng dẫn lâm sàng tại địa phương.

Khuyến cáo bệnh nhân sử dụng thuốc vào các khoảng thời gian gần giống nhau mỗi ngày. Nếu bệnh nhân bị nôn hoặc bỏ lỡ một liều, không nên uống thêm một liều nữa vào ngày đó. Uống liều tiếp theo vào thời gian bình thường.

Điều chỉnh liều

Khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên sự an toàn và khả năng dung nạp của mỗi cá nhân.

Có thể cần tạm ngừng/trì hoãn và/hoặc giảm liều, hoặc ngừng hẳn theo lịch giảm liều được trình bày trong bảng 1, 2 và 3.

Bảng 1: Thay đổi liều khuyến cáo của palbociclib đối với các phản ứng có hại.

Mức liều	Liều dùng
Liều khuyến cáo	125 mg/ngày
Giảm liều lần đầu	100 mg/ngày
Giảm liều lần hai	75 mg/ngày*
*Nếu cần tiếp tục giảm liều dưới 75 mg/ngày, ngừng điều trị.	

Nên theo dõi công thức máu toàn bộ trước khi bắt đầu điều trị bằng palbociclib và ở đầu mỗi chu kỳ, cũng như vào ngày 15 của 2 chu kỳ đầu tiên và theo chỉ định lâm sàng.

Đối với những bệnh nhân bị giảm bạch cầu độ 1 hoặc độ 2 tối đa trong 6 chu kỳ đầu tiên, nên theo dõi công thức máu đầy đủ 3 tháng một lần cho các chu kỳ kế tiếp, trước khi bắt đầu chu kỳ và theo chỉ định lâm sàng.

Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1000/mm^3$ và số lượng tiểu cầu $\geq 50000/mm^3$ được khuyến cáo dùng palbociclib.

Bảng 2: Điều chỉnh và kiểm soát liều – Độc tính đối với huyết học

Cấp độ CTCAE	Điều chỉnh liều
Độ 1 hoặc 2	Không cần điều chỉnh liều.
Độ 3[a]	<u>Ngày 1 của chu kỳ:</u> Ngừng palbociclib, cho đến khi hồi phục đến độ ≤ 2 và lặp lại theo dõi công thức máu đầy đủ trong vòng 1 tuần. Khi hồi phục đến độ ≤ 2, bắt đầu chu kỳ tiếp theo với cùng mức liều. <u>Ngày 15 của 2 chu kỳ đầu tiên:</u> Nếu độ 3 vào ngày 15, tiếp tục palbociclib với liều hiện tại để hoàn thành chu kỳ và lặp lại công thức máu đầy đủ vào ngày 22. Nếu độ 4 vào ngày 22, xem hướng dẫn điều chỉnh liều độ 4 bên dưới.

https://nhathuocngocanh.com/

	Cân nhắc giảm liều trong các trường hợp hồi phục kéo dài (> 1 tuần) sau khi giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc tái phát giảm bạch cầu trung tính độ 3 vào ngày 1 của các chu kỳ tiếp theo.
ANC độ 3[b] (< 1000 đến 500/mm^3) + Sốt ≥ 38,5°C và/hoặc nhiễm trùng	Bất kỳ lúc nào: Ngừng palbociclib cho đến khi hồi phục đến độ ≤ 2. Tiếp tục với liều tiếp theo thấp hơn.
Độ 4[a]	Bất kỳ lúc nào: Ngừng palbociclib cho đến khi hồi phục đến độ ≤ 2. Tiếp tục với liều tiếp theo thấp hơn.
Phân loại theo CTCAE 4.0. ANC = số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối, CTCAE = Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi, LLN = giới hạn thấp hơn bình thường. [a] Bảng áp dụng cho tất cả các phản ứng có hại về huyết học ngoại trừ giảm lympho bào (trừ khi liên quan đến các biến cố lâm sàng, như nhiễm trùng cơ hội). [b] ANC: độ 1: ANC < LLN – 1500/mm^3, độ 2: ANC 1000 – < 1500/mm^3, độ 3: ANC 500 – < 1000/mm^3, độ 4: ANC < 500/mm^3.	

Bảng 3: Điều chỉnh và kiểm soát liều palbociclib – Độc tính không liên quan đến huyết học

Độ CTCAE	Điều chỉnh liều
Độ 1 hoặc 2	Không cần điều chỉnh liều
Độ ≥ 3 độc tính không liên quan đến huyết học (nếu vẫn tồn tại mặc dù đã được điều trị y tế)	Ngừng thuốc cho đến khi giải quyết được các triệu chứng đến: – Độ ≤ 1 – Độ ≤ 2 (nếu không nhận thấy nguy cơ về tính an toàn trên bệnh nhân) Tiếp tục với liều tiếp theo thấp hơn.
Phân loại theo CTCAE 4.0. CTCAE = Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi.	

Nên ngừng hẳn palbociclib ở những bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ nặng (ILD)/viêm phổi kẽ.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều palbociclib ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều palbociclib cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa (Child – Pugh nhóm A và B). Đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child – Pugh nhóm C), khuyến cáo liều palbociclib là 75 mg x 1 lần/ngày theo lịch 3/1.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng (độ thanh thải creatinin (CrCl) ≥ 15 mL/phút). Không có đủ dữ liệu ở những bệnh nhân cần chạy thận nhân tạo để đưa ra bất kỳ khuyến cáo điều chỉnh liều nào ở nhóm bệnh nhân này.

https://nhathuocngocanh.com/

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của palbociclib ở trẻ em và thanh thiếu niên < 18 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không. Không nên uống palbociclib cùng với bưởi hoặc nước ép bưởi.

Nên nuốt nguyên viên (không nên nhai, nghiền nát hoặc chia nhỏ trước khi nuốt). Không được dùng nếu viên thuốc bị vỡ, nứt hoặc không còn nguyên vẹn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào có trong thành phần của thuốc.

Sử dụng thuốc có chứa *St. John's Wort*.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phụ nữ trước tiền mãn kinh/tiền mãn kinh

Bắt buộc cắt bỏ hoặc ức chế buồng trứng bằng chất chủ vận LHRH khi phụ nữ trước tiền mãn kinh/tiền mãn kinh dùng palbociclib phối hợp với chất ức chế aromatase, do cơ chế hoạt động của chất ức chế aromatase.

Phối hợp palbociclib với fulvestrant ở phụ nữ trước tiền mãn kinh/tiền mãn kinh mới chỉ được nghiên cứu khi kết hợp với chất chủ vận LHRH.

Bệnh về nội tạng nguy kịch

Chưa nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của palbociclib ở những bệnh nhân mắc bệnh về nội tạng nguy kịch.

Rối loạn huyết học

Khuyến cáo tạm ngừng thuốc, giảm liều, hoặc trì hoãn bắt đầu các chu kỳ điều trị cho những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4. Cần tiến hành theo dõi thích hợp.

Bệnh phổi kẽ/viêm phổi kẽ

Bệnh phổi kẽ nặng, đe dọa tính mạng hoặc có thể gây tử vong và/hoặc viêm phổi kẽ có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng palbociclib khi phối hợp với liệu pháp nội tiết.

Trong các nghiên cứu lâm sàng (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4% bệnh nhân dùng palbociclib bị bệnh phổi kẽ/viêm phổi kẽ ở bất kỳ cấp độ nào, 0,1% bệnh nhân bị độ 3 và không ghi nhận trường hợp nào độ 4 hoặc tử vong. Đã quan sát thấy các trường hợp khác của bệnh phổi kẽ/viêm phổi kẽ sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã có báo cáo về các trường hợp tử vong.

Cần theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng ở phổi cho thấy bệnh phổi kẽ/viêm phổi (như giảm oxi máu, ho, khó thở). Ở những bệnh nhân có các triệu chứng hô hấp mới hoặc nặng thêm và nghi ngờ phát triển bệnh phổi kẽ/viêm phổi kẽ, nên ngừng palbociclib ngay lập tức và cần đánh giá bệnh nhân. Nên ngừng hẳn palbociclib ở những bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ nặng hoặc viêm phổi kẽ.

Nhiễm trùng

Vì palbociclib có đặc tính ức chế tủy xương, nên có thể khiến bệnh nhân bị nhiễm trùng.

Nhiễm trùng đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng palbociclib trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên so với những bệnh nhân được điều trị trong nhóm

https://nhathuocngocanh.com/

so sánh tương ứng. Nhiễm trùng độ 3 và độ 4 xảy ra tương ứng ở 5,6% và 0,9% bệnh nhân điều trị bằng palbociclib khi phối hợp với bất kỳ thuốc nào.

Cần theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng và được điều trị y tế thích hợp.

Bác sĩ cần thông báo cho bệnh nhân biết để kịp thời báo cáo về các đợt sốt.

Suy gan

Nên sử dụng thận trọng palbociclib cho bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng, với sự theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc.

Suy thận

Nên sử dụng thận trọng palbociclib cho bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng, với sự theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc.

Phối hợp với thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến tăng độc tính. Nên tránh phối hợp với chất ức chế mạnh CYP3A4 khi điều trị bằng palbociclib. Chỉ nên xem xét phối hợp sau khi đánh giá cẩn thận các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn. Nếu buộc phải phối hợp với chất ức chế mạnh CYP3A4, nên giảm liều palbociclib xuống 75 mg x 1 lần/ngày. Khi ngừng sử dụng chất ức chế mạnh, nên tăng liều palbociclib (sau 3 – 5 lần thời gian bán thải của chất ức chế) đến liều đã sử dụng trước khi bắt đầu sử dụng chất ức chế mạnh CYP3A4.

Phối hợp với các chất cảm ứng CYP3A4 có thể dẫn đến giảm nồng độ palbociclib và do đó có nguy cơ giảm hiệu quả. Do đó, nên tránh phối hợp palbociclib với chất cảm ứng mạnh CYP3A4. Không cần điều chỉnh liều khi phối hợp palbociclib với chất cảm ứng vừa phải CYP3A4.

Phụ nữ có khả năng sinh sản và bạn tình

Phụ nữ có khả năng sinh sản hoặc bạn tình nam của họ phải sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả cao khi dùng palbociclib.

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

Phụ nữ có khả năng sinh sản/Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng sinh sản hoặc bạn tình của họ nên sử dụng biện pháp tránh thai đầy đủ (biện pháp tránh thai kép) trong khi điều trị và ít nhất 3 tuần hoặc 14 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp tương ứng cho phụ nữ và nam giới.

Phụ nữ có thai

Không có hoặc hạn chế số lượng dữ liệu về sử dụng palbociclib ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Không khuyến cáo palbociclib trong thời kỳ mang thai và ở phụ nữ có khả năng sinh sản không sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ cho con bú

Không thực hiện nghiên cứu nào ở người hoặc động vật để đánh giá ảnh hưởng của palbociclib đối với sản xuất sữa, sự hiện diện của palbociclib trong sữa mẹ hoặc ảnh hưởng của palbociclib đối với trẻ bú mẹ. Chưa biết liệu palbociclib có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Bệnh nhân dùng palbociclib không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không ảnh hưởng đến chu kỳ động dục (chuột cái) hoặc giao phối và khả năng sinh sản ở chuột (đực hoặc cái) trong các nghiên cứu sinh sản tiền lâm sàng. Tuy nhiên, chưa có dữ

https://nhathuocngocanh.com/

liệu lâm sàng nào về khả năng sinh sản ở người. Dựa trên những phát hiện về cơ quan sinh sản của nam giới (thoái hóa ống sinh tinh ở tinh hoàn, giảm tinh dịch ở mào tinh hoàn, tinh trùng di chuyển chậm và mật độ tinh trùng thấp, giảm sự bài tiết của tuyến tiền liệt) trong các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng, khả năng sinh sản của nam giới có thể bị ảnh hưởng khi dùng palbociclib. Vì vậy, nam giới có thể cân nhắc bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu dùng palbociclib.

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

Palbociclib có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, palbociclib có thể gây mệt mỏi và bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Palbociclib được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4 và sulphotransferase (SULT) SULT2A1. *In vivo*, palbociclib là chất ức chế CYP3A yếu, phụ thuộc vào thời gian.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với dược động học của palbociclib

Ảnh hưởng của chất ức chế CYP3A

Dùng đồng thời nhiều liều itraconazole 200 mg với một liều duy nhất palbociclib 125 mg làm tăng tổng nồng độ palbociclib (AUC_{inf}) và nồng độ đỉnh (C_{max}) lên tương ứng khoảng 87% và 34%, so với một liều palbociclib 125 mg khi dùng riêng lẻ.

Nên tránh dùng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 gồm, nhưng không giới hạn: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole và bưởi hoặc nước ép bưởi.

Không cần điều chỉnh liều đối với các thuốc ức chế CYP3A4 nhẹ và trung bình.

Ảnh hưởng của chất cảm ứng CYP3A

Dùng đồng thời nhiều liều 600 mg rifampin với một liều duy nhất palbociclib 125 mg làm giảm AUC_{inf} và C_{max} của palbociclib lần lượt là 85% và 70% so với khi dùng một liều palbociclib 125 mg riêng lẻ.

Nên tránh phối hợp với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 gồm, nhưng không giới hạn: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin và *St. John's Wort*.

Dùng đồng thời nhiều liều modafinil 400 mg/ngày, một chất cảm ứng vừa phải CYP3A, với một liều duy nhất palbociclib 125 mg làm giảm AUC_{inf} và C_{max} của palbociclib lần lượt là 32% và 11% so với khi dùng một liều palbociclib 125 mg riêng lẻ. Không cần điều chỉnh liều đối với các chất cảm ứng vừa phải CYP3A.

Ảnh hưởng của chất khử acid

Dùng đồng thời nhiều liều PPI rabeprazole với một viên duy nhất 125 mg khi đói không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của palbociclib so với khi dùng một viên palbociclib 125 mg riêng lẻ.

Do tác dụng trên pH dạ dày của thuốc đối kháng thụ thể H_2 và thuốc kháng acid tại chỗ yếu hơn so với PPI, nên dự đoán không có tác dụng lâm sàng nào của thuốc đối kháng thụ thể H_2 hoặc thuốc kháng acid tại chỗ đối với nồng độ palbociclib.

Ảnh hưởng của palbociclib đến dược động học của các thuốc khác

https://nhathuocngocanh.com/

Palbociclib là một chất ức chế CYP3A4 yếu, phụ thuộc vào thời gian sau khi dùng 125 mg hàng ngày ở trạng thái ổn định. Sử dụng đồng thời nhiều liều palbociclib với midazolam làm tăng giá trị AUC_{inf} và C_{max} của midazolam lần lượt là 61% và 37% so với khi chỉ dùng midazolam. Có thể cần giảm liều cơ chất CYP3A4 nhạy cảm có chỉ số điều trị hẹp (như alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, và tacrolimus) khi phối hợp với palbociclib vì palbociclib có thể làm tăng nồng độ các thuốc này.

Tương tác thuốc – thuốc giữa palbociclib và letrozole

Dữ liệu từ phần đánh giá tương tác thuốc – thuốc (DDI) của một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân ung thư vú cho thấy không có tương tác thuốc giữa palbociclib và letrozole khi dùng đồng thời.

Ảnh hưởng của tamoxifen đến nồng độ của palbociclib

Dữ liệu từ một nghiên cứu DDI ở các đối tượng nam giới khỏe mạnh chỉ ra rằng nồng độ palbociclib có thể so sánh được khi dùng đồng thời một liều duy nhất palbociclib với nhiều liều tamoxifen và khi dùng palbociclib riêng lẻ.

Tương tác thuốc – thuốc giữa palbociclib và fulvestrant

Dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân ung thư vú cho thấy không có tương tác thuốc liên quan về mặt lâm sàng giữa palbociclib và fulvestrant khi dùng đồng thời.

Tương tác thuốc – thuốc giữa palbociclib và thuốc tránh thai đường uống

Chưa có nghiên cứu DDI nào của palbociclib với thuốc tránh thai đường uống được tiến hành.

Các nghiên cứu in vitro với các chất vận chuyển

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, dự đoán palbociclib có thể ức chế vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP). Do đó, sử dụng palbociclib với các thuốc là cơ chất của P-gp (như digoxin, dabigatran, colchicine) hoặc BCRP (như pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazine) có thể làm tăng tác dụng điều trị và phản ứng không mong muốn của thuốc.

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, palbociclib có thể ức chế chất vận chuyển cation hữu cơ OCT1, một chất vận chuyển hấp thu và sau đó có thể làm tăng nồng độ thuốc là cơ chất của chất vận chuyển này (như metformin).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Hồ sơ an toàn tổng thể của palbociclib dựa trên dữ liệu tổng hợp từ 872 bệnh nhân dùng palbociclib phối hợp với liệu pháp nội tiết (N = 527 phối hợp với letrozole và N = 345 phối hợp với fulvestrant) trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên ở ung thư vú tiến triển hoặc di căn có HR dương tính, HER2 âm tính.

Các phản ứng không mong muốn thường gặp nhất (≥ 20%) ở bất kỳ mức độ nào được báo cáo ở bệnh nhân dùng palbociclib trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên là giảm bạch cầu trung tính, nhiễm trùng, giảm bạch cầu, mệt mỏi, buồn nôn, viêm miệng, thiếu máu, tiêu chảy, rụng tóc, giảm tiểu cầu. Các tác dụng không mong muốn độ ≥ 3 thường gặp nhất (≥ 2%) của palbociclib là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, nhiễm trùng, thiếu máu, tăng aspartate aminotransferase (AST), mệt mỏi và tăng alanine aminotransferase (ALT).

https://nhathuocngocanh.com/

Giảm hoặc điều chỉnh liều do bất kỳ phản ứng không mong muốn nào xảy ra ở 38,4% bệnh nhân dùng palbociclib trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiễn kể cả khi phối hợp.
Ngừng hẳn do phản ứng không mong muốn xảy ra ở 5,2% bệnh nhân dùng palbociclib trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên kể cả khi phối hợp.

Bảng danh sách các phản ứng không mong muốn

Bảng 4 báo cáo các phản ứng không mong muốn từ dữ liệu của 3 nghiên cứu ngẫu nhiên. Thời gian dùng palbociclib trung bình trên tập dữ liệu tổng hợp tại thời điểm phân tích cuối cùng là 14,8 tháng.

Bảng 5 báo cáo những bất thường trong xét nghiệm quan sát được trong dữ liệu tổng hợp từ 3 nghiên cứu ngẫu nhiên.

Các loại tần suất gồm: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100).

Bảng 4: Các phản ứng không mong muốn dựa vào tập dữ liệu tổng hợp từ 3 nghiên cứu ngẫu nhiên (N = 872)

Nhóm cơ quan **Tần suất** **Thuật ngữ chuẩn[a] (PT)**	**Tất cả các mức độ** **n (%)**	**Độ 3** **n (%)**	**Độ 4** **n (%)**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng *Rất thường gặp*			
Nhiễm trùng[b]	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Máu và hệ bạch huyết *Rất thường gặp*			
Giảm bạch cầu trung tính[c]	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Giảm bạch cầu[d]	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Thiếu máu[e]	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Giảm tiểu cầu[f]	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
Thường gặp			
Sốt do giảm bạch cầu đa nhân trung tính	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Chuyển hóa và dinh dưỡng *Rất thường gặp*			
Giảm cảm giác thèm ăn	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Thần kinh *Thường gặp*			
Rối loạn vị giác	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mắt *Thường gặp*			
Nhìn mờ	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tăng tiết nước mắt	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Khô mắt	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hô hấp, lồng ngực và trung thất *Thường gặp*			

https://nhathuocngocanh.com/

Chảy máu cam ILD/viêm phổi kẽ*,[i]	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Tiêu hóa *Rất thường gặp*			
Viêm miệng[g]	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Buồn nôn	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Tiêu chảy	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Nôn	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Da và mô dưới da *Rất thường gặp*			
Phát ban[h]	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Rụng tóc	234 (26,8)	N/A	N/A
Khô da	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ít gặp			
Lupus ban đỏ*	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Toàn thân và tại chỗ *Rất thường gặp*			
Mệt mỏi	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Suy nhược	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Sốt	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Xét nghiệm *Rất thường gặp*			
Tăng ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Tăng AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, ILD: bệnh phổi kẽ, N/n = số lượng bệnh nhân, N/A = không áp dụng.

* Phản ứng không mong muốn của thuốc được xác định sau khi đưa thuốc ra thị trường.

[a] PT được liệt kê theo MedDRA 17.1

[b] Nhiễm trùng gồm tất cả các PT nằm trong nhóm nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng.

[c] Giảm bạch cầu trung tính gồm các PT sau: giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng bạch cầu trung tính.

[d] Giảm bạch cầu gồm các PT sau: giảm bạch cầu, giảm số lượng bạch cầu.

[e] Thiếu máu gồm các PT sau: thiếu máu, giảm hemoglobin, giảm tỉ lệ thể tích hồng cầu.

[f] Giảm tiểu cầu gồm các PT sau: giảm tiểu cầu, giảm số lượng tiểu cầu.

[g] Viêm miệng gồm các PT sau: viêm miệng aphthous, viêm môi, viêm lưỡi, đau lưỡi, loét miệng, viêm niêm mạc, đau miệng, khó chịu hầu họng, đau họng, viêm miệng.

[h] Phát ban gồm các PT sau: phát ban, phát ban dát sần, sẩn ngứa, phát ban đỏ, phát ban sần, viêm da, viêm da dạng trứng cá, phát ban nhiễm độc trên da.

[i] ILD/viêm phổi kẽ gồm bất kỳ PT nào được báo cáo là một phần của bệnh phổi kẽ theo yêu cầu MedDRA được chuẩn hóa (hẹp).

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 5: Các bất thường trong xét nghiệm quan sát được trong tập dữ liệu tổng hợp từ 3 nghiên cứu ngẫu nhiên (N = 872)

	Phối hợp palbociclib với letrozole hoặc fulvestrant			Nhóm đối chứng*		
Bất thường trong xét nghiệm	**Tất cả các mức độ %**	**Độ 3 %**	**Độ 4 %**	**Tất cả các mức độ %**	**Độ 3 %**	**Độ 4 %**
Giảm bạch cầu	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Giảm bạch cầu trung tính	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Thiếu máu	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Giảm tiểu cầu	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Tăng AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Tăng ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, N = Số bệnh nhân, N/A = không áp dụng.

Ghi chú: Các kết quả xét nghiệm được xếp loại theo mức độ nghiêm trọng theo NCI CTCAE phiên bản 4.0.

* letrozole hoặc fulvestrant.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Nhìn chung, giảm bạch cầu trung tính ở mọi mức độ đã được báo cáo ở 716 (82,1%) bệnh nhân điều trị palbociclib kể cả khi kết hợp, với giảm bạch cầu trung tính độ 3 được báo cáo ở 500 (57,3%) bệnh nhân và giảm bạch cầu trung tính độ 4 được báo cáo ở 97 (11,1%) bệnh nhân.

Thời gian trung bình đến giai đoạn đầu của bất kỳ đợt giảm bạch cầu cấp nào là 15 ngày (12-700 ngày) và khoảng thời gian trung bình giảm bạch cầu trung tính độ 3 là 7 ngày qua 3 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên.

Sốt do giảm bạch cầu trung tính đã được báo cáo ở 0,9% bệnh nhân dùng palbociclib kết hợp với fulvestrant và 1,7% bệnh nhân dùng palbociclib kết hợp với letrozole.

Đã ghi nhận sốt do giảm bạch cầu trung tính ở khoảng 2% bệnh nhân dùng palbociclib trong toàn bộ chương trình lâm sàng.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều palbociclib, có thể xảy ra độc tính trên cả đường tiêu hóa (như buồn nôn, nôn) và huyết học (như giảm bạch cầu trung tính) và cần được chăm sóc hỗ trợ.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất ức chế protein kinase.

Mã ATC: L01XE33.

Cơ chế tác dụng

Palbociclib là một chất ức chế các kinase phụ thuộc cyclin (CDK) 4 và 6 có tính chọn lọc cao, có thể hồi phục. Cyclin D1 và CDK4/6 là đích đến của nhiều con đường tín hiệu dẫn đến tăng sinh tế bào.

Tác dụng dược lực

https://nhathuocngocanh.com/

Thông qua ức chế CDK4/6, palbociclib làm giảm tăng sinh tế bào bằng cách ngăn chặn sự tiến triển của tế bào từ pha G1 sang pha S của chu kỳ tế bào. Thử nghiệm palbociclib trong nhóm các dòng tế bào ung thư vú được mô tả cấp phân tử cho thấy có hoạt tính chống lại ung thư vú luminal mạnh, đặc biệt là ung thư vú có ER dương tính. Trong các dòng tế bào được thử nghiệm, việc mất đi khối u nguyên bào võng mạc (Rb) có liên quan đến mất hoạt tính của palbociclib. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tiếp theo với các mẫu khối u tươi, không quan sát thấy mối liên quan nào giữa biểu hiện RB1 và đáp ứng của khối u. Tương tự, không quan sát thấy mối liên quan nào khi nghiên cứu đáp ứng với palbociclib trong các mô hình *in vivo* với mẫu cấy ghép ngoại lai được lấy từ bệnh nhân (mẫu PDX).

Điện sinh lý tim

Tác dụng của palbociclib trên khoảng QT hiệu chỉnh theo khoảng nhịp tim (QTc) được đánh giá bằng cách sử dụng điện tâm đồ phù hợp với thời gian (ECG) đánh giá sự thay đổi so với dữ liệu ban đầu và dược động học tương ứng ở 77 bệnh nhân ung thư vú tiến triển. Palbociclib không gây kéo dài QTc đến bất kỳ mức độ liên quan nào về mặt lâm sàng ở liều khuyến cáo 125 mg/ngày (theo lịch 3/1).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của palbociclib được đặc trưng ở những bệnh nhân có khối u rắn bao gồm ung thư vú tiến triển và ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Hấp thu

C_{max} của palbociclib thường được quan sát thấy trong khoảng từ 4 đến 12 giờ (thời gian để đạt được nồng độ tối đa [T_{max}]) sau khi uống palbociclib. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của palbociclib sau khi uống liều 125 mg là 46%. Trong khoảng liều từ 25 mg đến 225 mg, nhìn chung, diện tích dưới đường cong (AUC) và C_{max} tăng tỷ lệ thuận với liều. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 8 ngày sau khi dùng thuốc lặp lại 1 lần/ngày. Khi dùng lặp lại 1 lần/ngày, palbociclib tích lũy với tỷ lệ tích lũy trung bình là 2,4 (khoảng 1,5-4,2).

Ảnh hưởng của thức ăn

AUC_{inf} và C_{max} của palbociclib lần lượt tăng 22% và 26% khi dùng viên nén palbociclib với bữa ăn giàu chất béo, nhiều calo (khoảng 800 đến 1000 calo với 150, 250 và 500 đến 600 calo tương ứng từ protein, carbohydrate và chất béo), tương ứng tăng 9% và 10%, khi viên nén palbociclib được cho với một bữa ăn có chất béo vừa phải, calo ở mức tiêu chuẩn (khoảng 500 đến 700 calo với 75 đến 105, 250 đến 350 và 175 đến 245 calo từ protein, carbohydrate và chất béo, tương ứng), so với khi dùng viên nén palbociclib trong điều kiện nhịn ăn qua đêm. Dựa trên những kết quả này, có thể dùng viên nén palbociclib cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Tỷ lệ palbociclib liên kết với protein huyết tương người trên *in vitro* khoảng 85%, không phụ thuộc nồng độ. Phần trung bình không liên kết (f_u) của palbociclib trong huyết tương người *in vivo* tăng dần khi chức năng gan xấu đi. Không có xu hướng rõ ràng về f_u trung bình của palbociclib trong huyết tương người *in vivo* khi chức năng thận xấu đi. Trên *in vitro*, sự hấp thu của palbociclib vào tế bào gan của người xảy ra chủ yếu thông qua khuếch tán thụ động. Palbociclib không phải là cơ chất của OATP1B1 hoặc OATP1B3.

Chuyển hóa

https://nhathuocngocanh.com/

Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* chỉ ra rằng palbociclib trải qua quá trình chuyển hóa rộng rãi ở gan người. Ở người, sau khi uống một liều duy nhất 125 mg palbociclib [^{14}C], các con đường chuyển hóa chính của palbociclib liên quan đến quá trình oxy hóa và sulfo hóa, quá trình acyl hóa và glucuronid hóa đóng góp như những con đường thứ yếu. Palbociclib là thành phần chính có nguồn gốc từ thuốc có mặt trong huyết tương.

Phần lớn thuốc được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa. Trong phân, liên hợp acid sulfamic của palbociclib là thành phần chính liên quan đến thuốc, chiếm 25,8% liều dùng. Các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào gan người, các phân đoạn tế bào chất và S9, các enzym sulphotransferase (SULT) tái tổ hợp chỉ ra rằng CYP3A và SULT2A1 chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa của palbociclib.

Thải trừ

Trung bình nhân độ thanh thải biểu kiến qua đường uống (CL/F) của palbociclib là 63 L/h và thời gian bán thải trong huyết tương trung bình là 28,8 giờ ở những bệnh nhân ung thư vú tiến triển. Ở 6 đối tượng nam khỏe mạnh uống một liều palbociclib [^{14}C], trung bình 92% tổng liều phóng xạ sử dụng đã được thu hồi trong 15 ngày, phân (74% liều dùng) là con đường bài tiết chính, 17% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Sự bài tiết của palbociclib dạng không đổi qua phân và nước tiểu lần lượt là 2% và 7% liều dùng.

In vitro, palbociclib không phải là chất ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, và không phải là chất cảm ứng CYP1A2, 2B6, 2C8, 3A4 ở các nồng độ liên quan về mặt lâm sàng.

Đánh giá *in vitro* chỉ ra palbociclib có khả năng ức chế hoạt động của chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT)1, OAT3, chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT)2, polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP)1B1, OATP1B3 và bơm bài tiết muối mật (BSEP) ở các nồng độ liên quan về mặt lâm sàng.

Các đối tượng đặc biệt

Tuổi, giới tính và cân nặng

Dựa trên phân tích dược động học dân số ở 183 bệnh nhân ung thư (50 bệnh nhân nam và 133 bệnh nhân nữ, tuổi từ 22 đến 89, cân nặng từ 38 đến 123 kg), giới tính không ảnh hưởng đến sự hấp thu palbociclib, tuổi và cân nặng không có ảnh hưởng quan trọng về mặt lâm sàng đối với sự hấp thu palbociclib.

Trẻ em

Chưa đánh giá dược động học của palbociclib ở bệnh nhân < 18 tuổi.

Suy gan

Dữ liệu từ nghiên cứu dược động học trên những người có chức năng gan ở các mức độ khác nhau cho thấy nồng độ không liên kết (AUC_{inf} không liên kết) giảm 17% ở những người suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A) và tăng lần lượt 34% và 77% ở những người suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) và suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C), so với những người có chức năng gan bình thường. Nồng độ đỉnh palbociclib không liên kết (C_{max} không liên kết) tăng lần lượt 7%, 38%, 73% ở những người suy gan nhẹ, trung bình và nặng so với những người có chức năng gan bình thường. Ngoài ra, dựa vào phân tích dược động học dân số ở 183 bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển, trong đó 40 bệnh nhân bị suy gan nhẹ dựa theo phân loại của Viện Ung thư quốc gia (NCI) (bilirubin toàn phần ≤ Giới hạn trên

https://nhathuocngocanh.com/

bình thường (ULN) và Aspartate Aminotransferase (AST) > ULN, hoặc bilirubin toàn phần > 1,0 đến 1,5 × ULN và bất kỳ AST), suy gan nhẹ không ảnh hưởng đến dược động học của palbociclib.

Chủng tộc

Trong một nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, giá trị AUC_{inf} và C_{max} của palbociclib lần lượt tăng 30% và 35% ở người Nhật Bản so với người không phải là người châu Á sau khi uống một liều duy nhất. Tuy nhiên phát hiện này không được lặp lại một cách thống nhất trong các nghiên cứu tiếp theo ở bệnh nhân ung thư vú Nhật Bản hoặc châu Á sau nhiều lần dùng thuốc. Dựa vào phân tích dữ liệu tích lũy về dược động học, an toàn và hiệu quả trên các nhóm dân cư châu Á và không phải châu Á, không cần điều chỉnh liều dựa trên chủng tộc châu Á.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 7 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17, khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.