

GOSERELIN

Tên chung quốc tế: Goserelin.

Mã ATC: L02AE03.

Loại thuốc: Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc thường được dùng dưới dạng muối goserelin acetat. Que cấy có sẵn trong bơm tiêm chuyên dụng để cấy dưới da (implant): 3,6 mg; 10,8 mg tính theo goserelin.

Dược lực học

Goserelin là một dạng tổng hợp của gonadotropin (GnRH) tự nhiên. Goserelin có tốc độ thải trừ chậm hơn, độ thanh thải thấp hơn, nửa đời dài hơn và hiệu lực mạnh hơn GnRH tự nhiên. Khi bắt đầu dùng, goserelin gây tăng tạm thời nồng độ FSH, LH, testosterone và estradiol trong tuần hoàn. Khi điều trị liên tục và dài hạn (2 - 4 tuần), goserelin ngăn chặn lâu dài việc tiết gonadotropin tuyến yên, do đó làm giảm kéo dài LH, FSH và giảm đáng kể việc sản xuất hormon steroid của tinh hoàn và buồng trứng. Nồng độ testosterone trong huyết thanh ở nam giảm tới mức dưới 50 nanogam/dl, tương đương phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn. Kết quả chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc testosterone không hoạt động. Điều này giúp thoái triển ung thư tuyến tiền liệt và cải thiện triệu chứng trên phần lớn bệnh nhân. Các tác dụng này thường phục hồi sau khi ngừng điều trị. Ở đa số phụ nữ trước tuổi mãn kinh dùng goserelin kéo dài liên tục, gây thoái triển khối u đáp ứng với estrogen. Nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức tương tự ở người sau mãn kinh trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu dùng goserelin. Kết quả chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc estrogen không hoạt động.

Dược động học

Hấp thu: Chế phẩm có sẵn trên thị trường dưới dạng que cấy có thể phân hủy sinh học, trong đó goserelin được phân tán trong acid lactic và acid glycolic. Khi cấy dưới da, chế phẩm giải phóng từ từ goserelin vào máu, duy trì nồng độ trong khoảng điều trị 4 tuần với chế phẩm hàm lượng 3,6 mg và 12 tuần với chế phẩm hàm lượng 10,8 mg. Goserelin hấp thu tốt khi dùng dưới dạng tiêm dưới da. Nồng độ đỉnh goserelin trong huyết tương đạt được trong vòng 12 - 15 ngày ở nam và 8 - 22 ngày ở nữ với dạng thuốc tiêm 3,6 mg. Với dạng tiêm 10,8 mg, nồng độ đỉnh goserelin trong huyết tương đạt được sau tiêm trong vòng 24 giờ ở nam.

Phân bố: Goserelin liên kết với protein huyết tương khoảng 27,3%. Thể tích phân bố Vd ở nam là 44,1 lít; ở nữ là 20,3 lít.

Chuyển hóa: Goserelin chuyển hóa nhiều ở gan thông qua phản ứng thủy phân các acid amin có tận cùng C.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của goserelin vào khoảng 4,2 giờ. Goserelin thải trừ chủ yếu vào nước tiểu (90%) dưới dạng các chất chuyển hóa và 20% dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn (đã di căn) ở phụ nữ giai đoạn tiền mãn kinh hoặc trong giai đoạn mãn kinh.

Làm mỏng nội mạc tử cung trước thủ thuật cắt bỏ, đốt nội mạc tử cung trên bệnh nhân chảy máu tử cung do rối loạn chức năng.

Lạc nội mạc tử cung.

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn (đã di căn) hoặc giai đoạn B2- C.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với goserelin.

Chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân.

Sử dụng trên 6 tháng trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Goserelin làm tăng nguy cơ trầm cảm. Cần thông báo cho bệnh nhân nguy cơ này và có biện pháp điều trị thích hợp nếu triệu chứng xuất hiện.

Thận trọng khi sử dụng goserelin trên bệnh nhân tăng huyết áp.

Thận trọng khi sử dụng goserelin trên bệnh nhân có tiền sử hoặc có các yếu tố nguy cơ cho kéo dài khoảng QT hoặc đang dùng đồng thời với các thuốc có thể kéo dài khoảng QT. Cần đánh giá lợi ích - nguy cơ trước khi điều trị do goserelin cũng có thể gây kéo dài khoảng QT.

Cần theo dõi các dấu hiệu hoặc triệu chứng xuất huyết ổ bụng do goserelin có thể gây tổn thương tại vị trí tiêm bao gồm đau, tụ máu, xuất huyết, tổn thương mạch. Thận trọng khi dùng goserelin cho bệnh nhân có BMI thấp và/hoặc đang dùng cùng thuốc chống đông.

Trên nam giới

Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong suốt tháng đầu điều trị do goserelin có thể tăng nguy cơ tắc nghẽn niệu quản hoặc chèn ép tủy sống. Cần có phương pháp điều trị thích hợp nếu có chèn ép tủy sống hoặc suy thận do tắc nghẽn niệu quản.

Cần cân nhắc điều trị khởi đầu với một thuốc kháng androgen (như cyproteron acetat 300 mg/ngày trước 3 ngày và sau 3 tuần điều trị với goserelin) khi bắt đầu điều trị với goserelin do điều này có thể ngăn ngừa các di chứng có thể xảy ra do việc tăng nồng độ testosterone ban đầu.

Thận trọng khi sử dụng goserelin trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ loãng xương như nghiện rượu mạn tính, hút thuốc lá, điều trị kéo dài với các thuốc chống co giật hoặc corticosteroid, tiền sử gia đình loãng xương do thuốc có thể làm giảm mật độ xương. Các dữ liệu tiền lâm sàng khuyến cáo phối hợp với một bisphosphat có thể làm giảm nguy cơ mất khoáng xương.

Thận trọng khi sử dụng goserelin trên bệnh nhân đái tháo đường do thuốc có thể gây giảm dung nạp glucose. Cần kiểm soát nồng độ glucose huyết trên các bệnh nhân này.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc kháng androgen do có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và suy tim.

Trên nữ

Goserelin làm giảm mật độ xương, cần thận trọng sử dụng thuốc này trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ loãng xương. Chỉ nên điều trị với goserelin sau khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ. Việc bổ sung liệu pháp thay thế hormon có thể làm giảm mất xương và triệu chứng vận mạch.

Goserelin có thể gây chảy máu âm đạo trong giai đoạn đầu điều trị do giảm estrogen. Tình trạng này thường chỉ xuất hiện trong tháng đầu điều trị và tự hết sau đó. Nếu tình trạng xuất huyết vẫn tiếp tục, cần xác định nguyên nhân.

Goserelin gây tăng sức cản cổ tử cung, cần thận trọng khi giãn cổ tử cung.

Thận trọng khi sử dụng goserelin trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ hội chứng quá kích thích buồng trứng (OHSS) do goserelin làm tăng nguy cơ này đặc biệt khi phối hợp với gonadotrophin.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không nên dùng goserelin đến tận khi nguy cơ mang thai được loại trừ. Các biện pháp tránh thai không hormon nên được sử dụng trong suốt giai đoạn điều trị và tận 12 tuần sau khi ngừng điều trị.

Điều trị với goserelin có thể gây dương tính với các test thử kháng doping.

Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo dùng goserelin trong thời kỳ mang thai do việc sử dụng goserelin làm tăng nguy cơ sảy thai hoặc bất thường trên thai nhi. Trước khi điều trị, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên được

kiểm tra cẩn thận để loại trừ nguy cơ mang thai. Các phương pháp tránh thai không dùng hormone nên được sử dụng trong suốt thời gian điều trị đến tận khi có kinh nguyệt trở lại.

Thời kỳ cho con bú

Không khuyến cáo dùng goserelin trên phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm dung nạp glucose (nam).

Tâm - Thần kinh: giảm ham muốn tình dục, thay đổi tâm trạng, trầm cảm, dị cảm, tình trạng chèn ép tủy sống (nam), đau đầu (nữ).

Tim mạch: suy tim, nhồi máu cơ tim (nam), đờ cứng mắt, huyết áp bất thường.

Da và mô dưới da: tăng tiết mồ hôi, phát ban. Rụng tóc, trứng cá (nữ).

Cơ xương khớp và mô liên kết: đau xương (nam), đau khớp (nữ).

Hệ sinh sản và vú: rối loạn cương dương (nam), khô âm hộ - âm đạo (nữ), vú to (nam), ngực lớn (nữ).

Toàn thân và tại chỗ tiêm: phản ứng tại chỗ tiêm. Nốt sùng tấy, đau (giai đoạn đầu điều trị ở nữ).

Khác: giảm mật độ xương, tăng cân.

Ít gặp

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng calci huyết (nữ).

Cơ xương khớp và mô liên kết: đau khớp (nam).

Thận - tiết niệu: tắc nghẽn niệu quản (nam).

Hệ sinh sản và vú: cứng ngực (nam).

Hiếm gặp

U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm các nang và polyp): u tuyến yên.

Miễn dịch: phản ứng phản vệ.

Nội tiết: xuất huyết tuyến yên.

Tâm - thần kinh: rối loạn tâm thần.

Hệ sinh sản: u nang buồng trứng, hội chứng quá kích thích buồng trứng (nữ).

Chưa xác định được tần suất

Tim mạch: kéo dài khoảng QT.

Da và mô liên kết dưới da: rụng tóc (nam).

Hệ sinh sản: chảy máu do giảm estrogen ở nữ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Goserelin có thể gây trầm cảm, bệnh nhân cần được thông báo nguy cơ này và điều trị thích hợp nếu xuất hiện triệu chứng. Goserelin có thể gây tổn thương tại vị trí tiêm như đau, xuất huyết và tổn thương mạch, một số trường hợp nặng cần truyền máu và can thiệp phẫu thuật. Cần có phương pháp điều trị thích hợp nếu có chèn ép tủy sống hoặc suy thận do tắc nghẽn niệu quản. Các dữ liệu tiền lâm sàng khuyến cáo phối hợp với một bisphosphat có thể làm giảm nguy cơ mất khoáng xương. Việc bổ sung liệu pháp thay thế hormone có thể làm giảm mất xương và triệu chứng vận mạch ở nữ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Tiêm vào mô dưới da thành bụng trước dưới rốn, không tiêm vào cơ hoặc màng bụng, không cần bơm thử để đẩy bóng khí.

Liều lượng

Người lớn, nam

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn: Cây dưới da goserelin 3,6 mg mỗi 4 tuần (28 ngày) hoặc cấy dưới da 10,8 mg mỗi 12 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn B2-C (phối hợp với các thuốc kháng androgen và xạ trị; bắt đầu 8 tuần trước xạ trị): Cây dưới da goserelin 3,6 mg, sau 4 tuần cấy 1 liều goserelin 10,8 mg. Hoặc cấy dưới da goserelin 3,6 mg mỗi 4 tuần, tổng 4 liều.

Người lớn, nữ

Ung thư vú giai đoạn muộn: Cây dưới da liều 3,6 mg, mỗi 4 tuần. Lạc nội mạc tử cung: Cây dưới da liều 3,6 mg mỗi 4 tuần trong 6 tháng. Không khuyến cáo điều trị thêm vì nguy cơ tiềm tàng với mật độ xương.

Làm mỏng nội mạc tử cung: Cây dưới da liều 3,6 mg mỗi 4 tuần, dùng 1 - 2 liều.

Người suy gan, suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Trẻ em: Goserelin không được chỉ định ở trẻ em do chưa đủ bằng chứng về hiệu quả và tính an toàn.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp goserelin với các thuốc: Corifollitropin alpha, indium 111 capromab pendetid.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp: Việc điều trị với các thuốc loại bỏ tác động của androgen có thể gây kéo dài khoảng QT. Sử dụng đồng thời goserelin với các thuốc được biết kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc gây xoắn đỉnh như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, disopyramid) hoặc nhóm III (như amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin và các thuốc chống loạn thần cần được đánh giá cẩn thận.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trên các trường hợp dùng thuốc trước thời gian đã định hoặc liều lớn hơn liều khuyến cáo, không có ADR có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận.

Xử trí: Chủ yếu điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2021.

GRANISETRON

Tên chung quốc tế: Granisetron.

Mã ATC: A04AA02.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Dưới dạng granisetron hydroclorid; 1,12 mg granisetron hydroclorid tương đương 1 mg granisetron. Dạng thuốc và hàm lượng dưới đây được tính theo granisetron.

Dung dịch uống: 1 mg/5 ml.

Viên nén: 1 mg.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 0,1 mg/ml; 1 mg/ml.

Miếng dán qua da: Mỗi miếng dán diện tích 52 cm² có chứa 34,3 mg granisetron, giải phóng 3,1 mg granisetron trong 24 giờ.

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 tại hành não và vùng nhận cảm hóa học (CTZ) và khởi phát đáp ứng nôn. Granisetron 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 buồn nôn và 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.