

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*SaViPharm J.S.C*)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

GRATRONSET 1

Mẫu hộp



Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 5 tháng 4 năm 2016

KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
Viên nén bao phim GRATRONSET 1

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

- Granisetron hydroclorid tương đương
Granisetron..... 1 mg
- Tá dược vừa đủ..... 1 viên
(Natri starch glycolat, cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat, hypromellose 6cps, magnesi stearat, silic dioxyd keo, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxyd)

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén dài, bao phim màu trắng, hai mặt khum, trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ $\times$ 10 viên.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ:

Thuốc chỉ dùng cho người lớn.

- Phòng nôn và buồn nôn do điều trị ung thư bằng hóa trị.
- Phòng nôn và buồn nôn do xạ trị.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Thuốc phải được dùng đúng theo hướng dẫn của bác sĩ.

Liều lượng:

Liều đầu tiên của GRATRONSET 1 nên được dùng trong vòng 1 giờ trước khi bắt đầu hóa trị hay xạ trị.

Liều dùng là:

- 1 viên GRATRONSET 1, 2 lần trong ngày, hay
- 2 viên GRATRONSET 1, 1 lần trong ngày

Cho đến một tuần sau khi hóa trị hay xạ trị.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY:

- Người bệnh quá mẫn với granisetron hoặc các thành phần khác của thuốc.
- Người bệnh quá mẫn với thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₃ khác (dolasetron, ondansetron)
- Người bệnh có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Cần thông báo với bác sĩ ngay lập tức khi có các triệu chứng của phản ứng dị ứng như: sưng môi và miệng, sưng mặt, cổ họng; khó nuốt hay khó thở.

Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm:

Phổ biến, ADR > 1/10

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón.

Hệ thần kinh: Đau đầu

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Tim mạch: Tăng huyết áp

Gan: Tăng thoái qua AST và ALT

Hệ thần kinh: Kích động, lo âu, kích thích thần kinh trung ương, chóng mặt, mất ngủ, ngủ gà

Giác quan đặc biệt: Rối loạn vị giác

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: kéo dài khoảng QT

Quá mẫn: Phản ứng quá mẫn (ví dụ như sốc phản vệ, khó thở, hạ huyết áp, nổi mề đay).

Hệ thần kinh: Hội chứng Serotonin;

Da: Phát ban da

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, nhịp chậm xoang, rung nhĩ, ngهن tâm thất và nhĩ thất, lác thất bao gồm nhịp tim nhanh không bền vững, bất thường điện tâm đồ (electrocardiogram: ECG), đau thắt ngực, ngất.

Hệ thần kinh: Hội chứng ngoại tháp

Các tác dụng không mong muốn phổ biến gắn liền với hóa trị liệu: giảm bạch cầu, giảm sự thèm ăn, thiếu máu, rụng tóc, giảm tiểu cầu.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Cần thông báo ngay cho bác sĩ nếu đang sử dụng những thuốc sau đây:

- Thuốc dùng để trị loạn nhịp tim, những thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₃ khác như dolasetron hay ondansetron.
- Phenobarbital (một loại thuốc trị động kinh)
- Ketoconazol (thuốc kháng nấm)
- Erythromycin (thuốc kháng sinh)
- Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) dùng để điều trị trầm cảm hay lo lắng bao gồm: fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamin, citalopram, escitalopram.
- Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: SNRI) dùng để điều trị trầm cảm hay lo lắng bao gồm: venlafaxin, duloxetine

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Nếu quên không dùng thuốc, cần thông báo cho bác sĩ. Tuyệt đối không được uống gấp đôi liều.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

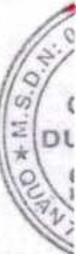
Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Triệu chứng của quá liều bao gồm những cơn đau đầu nhẹ.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Trong trường hợp quá liều, người bệnh cần đến gặp ngay bác sĩ hoặc các cơ sở y tế gần nhất.



NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Cần thông báo ngay với bác sĩ hay dược sĩ trước khi dùng GRATRONSET 1, đặc biệt là khi:

- Có các vấn đề khi đi ngoài vì thuốc có thể gây tắc ruột.
- Có mắc các bệnh về tim, đang điều trị ung thư bằng các thuốc có thể gây tổn thương tim; hay có các bất thường về nồng độ các chất điện giải trong máu (như kali, natri hay calci).
- Đang dùng các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₃ khác như dolasetron, ondansetron.
- Có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp fructose do thiếu hụt enzym Lapp-lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose thì không nên sử dụng thuốc này, vì có thể gặp các triệu chứng không dung nạp như: chướng bụng, đầy hơi, buồn nôn và đôi khi nôn, tiêu chảy.

Hội chứng Serotonin:

Hội chứng Serotonin tuy hiếm khi xảy ra nhưng đe dọa rất lớn đến tính mạng người bệnh. Bao gồm các triệu chứng như: kích động, lú lẫn, nhịp tim nhanh, co giật cơ hoặc cứng khớp, sốt, mất ý thức hoặc hôn mê.

Hội chứng này xảy ra thường xảy ra khi phối hợp với các thuốc kháng serotonin khác, nhưng cũng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc đơn lẻ. Vì vậy, cần thông báo với bác sĩ tất cả các thuốc đang sử dụng.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Không có dữ liệu về tác dụng của granisetron trên khả năng lái xe, tuy nhiên đã có báo cáo thường xuyên về buồn ngủ, đau đầu ... trong các nghiên cứu lâm sàng, do đó phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc những công việc cần tinh táo.

Phụ nữ có thai và cho con bú

- Không nên dùng GRATRONSET 1 khi đang mang thai, có kế hoạch mang thai hay cho con bú.
- Cần thông báo với bác sĩ nếu mang thai, đang cho con bú hay có kế hoạch mang thai trước khi dùng thuốc này.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Người bệnh sử dụng thuốc khác khi đang điều trị với GRATRONSET 1.

Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú.

*Nếu cần thêm thông tin
xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*

HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất

SẢN XUẤT TẠI:



CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(SaviPharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

DƯỢC LỰC HỌC

Granisetron là chất đối kháng chọn lọc thụ thể 5-HT₃ (thụ thể serotonin nhóm 3), có tác dụng chống nôn. Thuốc có tác dụng cả ở ngoại vi, trên dây thần kinh phế vị và cả ở trung tâm, trong vùng thụ thể hóa học.

Nghiên cứu hợp chất giải phóng xạ cho thấy các liên kết của granisetron có ái lực không đáng kể đối với các loại thụ thể khác như 5-HT (5-hydroxytryptamin), alpha 1 và alpha 2, các thụ thể beta adrenergic, histamin H₁, picrotoxin, benzodiazepin, opioid và dopamin D₂. Hóa trị và xạ trị có thể gây giải phóng serotonin (5-HT) ở ruột non và gây phản xạ nôn bằng cách hoạt hóa dây thần kinh phế vị thông qua thụ thể 5-HT₃. Granisetron ức chế thụ thể này dẫn tới ức chế sự khởi đầu phản xạ nôn. Tương tự như vậy, kích hoạt dây thần kinh phế vị cũng có thể gây giải phóng 5-HT trong vùng kích thích thụ thể hóa học ở sán não thất IV và gây nôn qua cơ chế trung tâm nên phản xạ này cũng bị granisetron ức chế do tác dụng ức chế thụ thể ở sán não thất IV. 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.

Ở người khỏe mạnh, granisetron không gây ra những thay đổi lớn trên nhịp tim, huyết áp hoặc điện tâm đồ (Electrocardiogram: ECG). Granisetron không ảnh hưởng đến nồng độ prolactin hoặc aldosteron. Liều tiêm granisetron cho thấy không có ảnh hưởng đến nhu động ruột ở người bình thường khi nhận liều duy nhất lên đến 200 mcg/kg. Tuy nhiên, liều uống duy nhất và đa liều của granisetron làm giảm nhu động ruột ở người bình thường.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Granisetron hydroclorid được hấp thu nhanh và hoàn toàn, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 2 giờ sau khi uống. Việc đánh giá chính xác sinh khả dụng đường uống cũng như ảnh hưởng của thức ăn trên sinh khả dụng đường uống rất phức tạp do sự thay đổi lớn của các thông số dược động học trong cùng một đối tượng và giữa các đối tượng với nhau. Tuy nhiên, bằng nhiều phương pháp khác nhau, sinh khả dụng được ước tính là 60%.

Phân bố: Granisetron hydroclorid có thể tích phân bố khoảng 3 lít/kg; 65% gắn kết với protein huyết tương; granisetron tự do phân bố ở huyết tương và các tế bào hồng cầu.

Chuyển hóa: Granisetron hydroclorid chủ yếu được chuyển hóa ở gan, bằng các phản ứng N-demethyl hóa và oxy hóa vòng thơm, sau đó là các phản ứng liên hợp. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy một số chất chuyển hóa của granisetron hydroclorid cũng có hoạt tính đối kháng thụ thể 5-HT₃. Tuy nhiên, ở người các chất chuyển hóa có mặt với nồng độ rất thấp và được xem như không có đóng góp vào tác dụng dược lý.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trung bình của granisetron hydroclorid là 9 giờ. Nồng độ granisetron hydroclorid trong huyết tương không có tương quan rõ ràng với hiệu quả chống nôn. Lợi ích lâm sàng có thể đạt được ngay cả khi không thấy sự có mặt của granisetron hydroclorid trong huyết tương.

Granisetron hydroclorid được bài tiết khoảng 12% dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 48 giờ, trong khi số

còn lại được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa bao gồm 47% trong nước tiểu và 34% trong phân.

Được động học của những trường hợp đặc biệt

- *Người cao tuổi:* Được động học của thuốc tương tự như ở người trẻ tuổi.

- *Suy thận:* Các chỉ số được động học giống như người bình thường.

- *Suy gan:* Ở những người bệnh suy giảm chức năng gan do ung thư gan, độ thanh thải của granisetron giảm khoảng 1/2 so với người bình thường. Tuy nhiên, không cần phải hiệu chỉnh liều.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Thuốc chỉ dùng cho người lớn

- Phòng nôn và buồn nôn do điều trị ung thư bằng hóa trị.

- Phòng nôn và buồn nôn do xạ trị.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống, uống nguyên viên, không bẻ viên.

Liều lượng:

Người lớn:

1 mg, 2 lần một ngày hay 2 mg, 1 lần một ngày; cho đến một tuần sau hóa trị hay xạ trị.

Liều đầu tiên của GRATRONSET 1 nên được dùng trong vòng 1 giờ trước khi bắt đầu hóa trị hay xạ trị.

Có thể dùng phối hợp với dexamethason đường uống với liều dexamethason lên đến 20 mg, 1 lần/ngày.

Các bệnh nhân đặc biệt

- Trẻ em: An toàn và hiệu quả của granisetron chưa được thiết lập ở trẻ em.

- Người cao tuổi: không có cảnh báo nào liên quan đến việc dùng thuốc ở người cao tuổi.

- Người bệnh suy thận: không có cảnh báo nào liên quan đến việc dùng thuốc ở người bệnh suy thận.

- Bệnh nhân suy gan: chưa có bằng chứng chứng minh có sự gia tăng các tác dụng không mong muốn ở những người bệnh suy giảm chức năng gan. Không cần hiệu chỉnh liều đối với nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên cần thận trọng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Người bệnh quá mẫn với granisetron hoặc các thành phần khác của thuốc.

- Người bệnh quá mẫn với thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₃ khác.

- Người bệnh có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc

- *Hội chứng Serotonin*

Hội chứng Serotonin (bao gồm: kích động, lú lẫn, nhịp tim nhanh, co giật cơ hoặc cứng khớp, sốt, mất ý thức hoặc hôn mê) xảy ra khi serotonin được tích lũy ở mức cao trong cơ thể. Điều này thường xảy ra khi phối hợp với các thuốc kháng serotonin khác, nhưng cũng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc đơn lẻ. Việc chẩn đoán sớm hội chứng serotonin là rất quan trọng vì điều này có thể dẫn tới tử vong nếu không được điều trị.

Nên chỉ định granisetron với mục đích dự phòng, không dùng với mục đích điều trị, vì thuốc này chỉ dùng để phòng nôn và buồn nôn chứ không dùng chữa nôn.

- Do granisetron có thể làm giảm nhu động ruột nên bệnh nhân có dấu hiệu tắc ruột cấp tính cần được theo dõi y tế sau khi sử dụng granisetron.

- Tương tự như thuốc đối kháng 5-HT₃ khác, trường hợp làm thay đổi ECG bao gồm kéo dài khoảng QT đã được báo cáo với granisetron. Những thay đổi ECG do granisetron là nhỏ, thường không có ý nghĩa lâm sàng và đặc biệt, không có bằng chứng của chứng loạn nhịp tim (*proarrhythmia*). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân loạn nhịp tim hoặc rối loạn dẫn truyền tim, điều này có thể dẫn đến hậu quả lâm sàng. Vì vậy, cần thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh tim đi kèm, hóa trị liệu đồng thời với thuốc gây độc tim và/hoặc có bất thường về chất điện giải.

- Dị ứng chéo giữa các thuốc đối kháng 5-HT₃ đã được báo cáo.

- Do sự hiện diện của lactose trong chế phẩm, người bệnh có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp fructose do thiếu hụt enzym Lapp-lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose có thể gặp các triệu chứng về không dung nạp lactose. Do đó không nên kê đơn thuốc này.

- Tương tự như thuốc đối kháng 5-HT₃ khác, trường hợp xảy ra hội chứng Serotonin (bao gồm cả trạng thái tâm thần thay đổi, rối loạn chức năng tự trị và những bất thường thần kinh cơ) đã được báo cáo sau khi sử dụng granisetron đồng thời với các thuốc serotonergic khác. Nếu phải điều trị granisetron đồng thời với thuốc serotonergic khác, cần có giám sát y tế thích hợp cho người bệnh.

- Không cần phải thận trọng đặc biệt cho người cao tuổi hoặc bệnh nhân suy thận, suy gan.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Trường hợp có thai

Chưa có kinh nghiệm sử dụng granisetron trong thời kỳ thai nghén. Vì các nghiên cứu trên động vật không tiên đoán được phản ứng của con người, thuốc này chỉ nên được sử dụng trong quá trình mang thai khi thật cần thiết.

Trường hợp cho con bú

Không có số liệu về sự bài tiết granisetron vào sữa mẹ, do đó chỉ sử dụng khi lợi ích cho mẹ hơn hẳn những rủi ro cho trẻ bú mẹ.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Không có dữ liệu về tác dụng của granisetron trên khả năng lái xe, tuy nhiên đã có báo cáo thường xuyên về buồn ngủ, đau đầu ... trong các nghiên cứu lâm sàng, do đó phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc những công việc cần tinh táo.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Giống như các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₃ khác, granisetron cũng có khả năng gây kéo dài khoảng QT. Do vậy, cần thận trọng khi kê đơn với những thuốc khác cũng gây kéo dài khoảng QT hay gây loạn nhịp tim.

Granisetron không gây cảm ứng hoặc ức chế hệ men cytochrom P₄₅₀ trong các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm.

Ở người khỏe mạnh, granisetron được xem là an toàn khi sử dụng đồng thời với các benzodiazepin, thuốc an thần kinh, và thuốc chống loét thường được chỉ định trong phương pháp điều trị chống nôn.

Ngoài ra, granisetron cho thấy không có tương tác thuốc rõ ràng với hóa trị trong điều trị ung thư.

Không có nghiên cứu tương tác cụ thể được thực hiện ở những bệnh nhân bị gây tê, nhưng granisetron đã được sử dụng an toàn với thuốc gây mê và thuốc giảm đau thông thường. Hơn nữa, nghiên cứu *in vitro* trên vi thể (microsom) của người đã chỉ ra rằng các cytochrom P₄₅₀ phân họ 3A4 (tham gia vào quá trình chuyển hóa một số hoạt chất của nhóm thuốc giảm đau gây ngủ chính) không bị biến đổi bởi granisetron.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phổ biến, ADR > 1/10

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón.

Hệ thần kinh: Đau đầu

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Tim mạch: Tăng huyết áp

Gan: Tăng thoái qua AST và ALT

Hệ thần kinh: Kích động, lo âu, kích thích thần kinh trung ương, chóng mặt, mất ngủ, ngủ gà

Giác quan đặc biệt: Rối loạn vị giác

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: kéo dài khoảng QT

Quá mẫn: Phản ứng quá mẫn (ví dụ như sốc phản vệ, khó thở, hạ huyết áp, nổi mề đay).

Hệ thần kinh: Hội chứng Serotonin;

Dạ: Phát ban da

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, nhịp chậm xoang, rung nhĩ, ngừng tim thất và nhĩ thất, lạc thất bao gồm nhịp tim nhanh không bền vững, bất thường điện tâm đồ (electrocardiogram: ECG), đau thắt ngực, ngất.

Hệ thần kinh: Hội chứng ngoại tháp

Các tác dụng không mong muốn phổ biến gắn liền với hóa trị liệu: giảm bạch cầu, giảm sự thèm ăn, thiếu máu, rụng tóc, giảm tiểu cầu.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho granisetron. Trong trường hợp quá liều, cần phải được điều trị triệu chứng và theo dõi. Quá liều cả về đường uống và đường tiêm tĩnh mạch đã xảy ra. Quá liều lên đến 38,5 mg granisetron trong một liều tiêm duy nhất đã được báo cáo mà không thấy có triệu chứng xảy ra hoặc chỉ có sự xuất hiện đau đầu nhẹ.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2016

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. Nguyễn Hữu Minh



**TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**

Nguyễn Thị Thu Thủy