

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

VINGATRIL

Granisetron (dưới dạng Granisetron hydroclorid) 2 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi gói 1 g chứa:

Thành phần dược chất: Granisetron (dưới dạng Granisetron hydroclorid) 2 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, dextrose khan, aspartam, natri starch glycolat, hydroxypropyl cellulosevừa đủ 1 gói.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Thuốc cốm.

Mô tả dạng bào chế: Cốm màu trắng hoặc gần như trắng, vị ngọt nhẹ.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 10 gói x 1 g

4. Chỉ định:

- Các triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn) liên quan đến việc sử dụng thuốc điều trị ung thư (như cisplatin,) và xạ trị.
- Khi sử dụng điều trị các triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn) liên quan đến việc sử dụng thuốc điều trị ung thư, chỉ sử dụng khi các thuốc điều trị ung thư gây buồn nôn và nôn mạnh (như cisplatin,).
- Khi sử dụng điều trị các triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn) liên quan đến xạ trị, chỉ sử dụng đối với các trường hợp xạ trị toàn thân, xạ trị vùng thượng vị,... gây buồn nôn và nôn mạnh.
- Nếu hiện tượng buồn nôn và nôn không cải thiện sau khi dùng granisetron thì nên xem xét sử dụng các liệu pháp chống nôn khác (như dùng đường tiêm,).

5. Liều dùng – cách dùng:

Cách dùng:

- Dùng đường uống.
- Không có yêu xử lý đặc biệt sau khi dùng thuốc.

Liều dùng:

- *Người lớn:*

- + Liều thông thường: 2 mg granisetron (1 gói) uống 1 lần/ngày.
- + Liều lượng nên được điều chỉnh theo độ tuổi và các triệu chứng của bệnh nhân.
- + Khi sử dụng điều trị các triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn) liên quan đến việc sử dụng thuốc điều trị ung thư, nên sử dụng granisetron trước khi dùng thuốc điều trị ung thư 1 giờ và thời gian khuyến cáo sử dụng granisetron cho mỗi đợt hóa trị ung thư là 6 ngày.

+ Khi sử dụng điều trị các triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn) liên quan đến xạ trị, nên sử dụng granisetron trước khi xạ trị 1 giờ.

- *Trẻ em*: Các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em chưa được thực hiện.

- *Người cao tuổi*: Người cao tuổi nên được thông báo về các tác không mong muốn xảy ra và sử dụng thận trọng. Trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II và giai đoạn III được tiến hành tại Nhật Bản, phản ứng có hại đã xảy ra ở 3 trong số 112 bệnh nhân (1 sốt, 2 đau đầu) ở người cao tuổi từ 65 tuổi trở lên.

- *Bệnh nhân suy thận*: Không có cảnh báo nào liên quan đến việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận.

- *Bệnh nhân suy gan*: Chưa có bằng chứng về sự gia tăng các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan. Trên cơ sở dược động học của thuốc, không cần điều chỉnh liều, tuy nhiên cần thận trọng khi sử dụng granisetron ở nhóm bệnh nhân này.

6. Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Nếu hiện tượng buồn nôn và nôn không cải thiện sau khi dùng granisetron thì nên xem xét sử dụng các liệu pháp chống nôn khác (như dùng đường tiêm, ...).

- Bệnh nhân có triệu chứng tắc nghẽn đường tiêu hóa cần được theo dõi chặt chẽ sau khi sử dụng Vingatril. Do granisetron có thể làm giảm nhu động ruột.

Cảnh báo liên quan đến tá dược:

- *Lactose*: Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

- *Dextrose khan*: Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp làm kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

- *Aspartam*: Mỗi gói thuốc có chứa 30 mg aspartam là nguồn cung cấp phenylalanin. Bị thủy phân tại ống tiêu hóa khi dùng đường uống. Một trong những sản phẩm thủy phân chính là phenylalanin. Nó có thể gây hại cho những bệnh nhân mắc chứng phenylketon niệu (PKU), một rối loạn di truyền hiếm gặp gây tích lũy phenylalanin vì cơ thể không thể đào thải được. Chưa có bằng chứng phi lâm sàng hay lâm sàng để đánh giá việc sử dụng aspartam cho trẻ dưới 12 tuần tuổi.

- Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi gói, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chỉ nên sử dụng granisetron khi lợi ích điều trị lớn hơn nguy cơ. Trong các nghiên cứu dùng thuốc trước khi mang thai và trong giai đoạn đầu mang thai (ở chuột cống, uống 0,25-100 mg/kg), cho thấy sự tăng nhẹ các bất thường về xương của thai nhi và suy giảm chức năng vận động phổi hợp ở chuột cái trong nhóm dùng liều 100 mg/kg, nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột bố mẹ, sự phát triển và khả năng sinh sản của thế hệ con thứ nhất hoặc thế hệ con thứ hai. Trong các nghiên cứu ở giai đoạn hình thành cơ quan của thai

nhi (ở chuột cống, uống 0,25-125 mg/kg) và trong giai đoạn chu sinh và cho con bú (ở chuột cống, uống 0,25-100 mg/kg), không thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cái và chuột đực, sự phát triển và khả năng sinh sản của thế hệ con tiếp theo, và không gây quái thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Cần nhắc việc tiếp tục hoặc ngừng cho con bú, dựa trên lợi ích điều trị và lợi ích của việc cho con bú. Khi tiêm tĩnh mạch granisetron hydroclorid 3 mg/kg được đánh dấu ¹⁴C trên chuột cống mẹ đang cho con bú và sau đó cho chuột con bú, kết quả độ phóng xạ đo được trong dạ dày của chuột con (Các chất trong dạ dày, bao gồm sữa) là ít hơn 0,5% liều sử dụng.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Granisetron không làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc:

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

Tên thuốc	Triệu chứng lâm sàng/ biện pháp xử lý	Cơ chế/yếu tố nguy cơ
Các chất chủ vận serotonin: - Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) - Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (SNRI). - Các thuốc ức chế MAO....	Có thể xảy ra hội chứng serotonin (như lo lắng, bồn chồn, kích động, lú lẫn, sốt, đỏ mề hời, nhịp tim nhanh, run, giật cơ).	Do có thể làm tăng tác dụng của serotonin.

Tương kỵ thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Các tác dụng không mong muốn dưới đây có thể xảy ra, do đó nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận và nếu quan sát thấy bất kỳ phản ứng có hại nào, cần thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng:

- Sốc, sốc phản vệ (Không rõ tần suất): Đã có báo cáo về sốc và sốc phản vệ (ngứa, mẩn đỏ, đau ngực, khó thở, huyết áp giảm, ...).

Các tác dụng không mong muốn khác:

	Tần suất ít hơn 1%	Không rõ tần suất
Quá mẫn		Phát ban
Hệ thần kinh	Đau đầu	
Hệ tiêu hóa	Táo bón	
Gan		Các chỉ số xét nghiệm chức năng gan bất thường như AST (GOT) và ALT (GPT) tăng cao...

Khác		Sốt
------	--	-----

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo quốc gia.

**“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”**

12. Quá liều và cách xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho granisetron. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng. Đã có báo cáo tiêm granisetron lên đến 38,5 mg trong một lần, với các triệu chứng đau đầu nhẹ và không có di chứng nào khác được báo cáo.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống nôn và buồn nôn, nhóm chất đối kháng serotonin (5-HT₃).

Mã ATC: A04AA02

Cơ chế tác dụng:

Ái lực đối với các thụ thể khác nhau.

Sử dụng mẫu não chuột cống hoặc chuột lang để nghiên cứu ái lực của granisetron hydroclorid đối với các thụ thể khác nhau và kết quả cho thấy granisetron hydroclorid có ái lực rất mạnh đối với các thụ thể 5-HT₃ (giá trị K_i = 0,26 nM), nhưng hầu như không có ái lực đáng kể đối với các thụ thể 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT_{1C}), 5-HT₂, Dopamin D₂, adrenalin α₁, α₂ và β, benzodiazepin, picrotoxin và histamin H₁, thụ thể opioid μ, κ và δ (các thụ thể khác ngoại trừ thụ thể 5-HT_{1C}: có giá trị K_i > 1000 nM, thụ thể 5-HT_{1C}: có giá trị IC₅₀ > 10000 nM).

Tác động đối với nhịp tim chậm do 5-HT gây ra.

Khi nghiên cứu tác động đối với nhịp tim chậm nhất thời (phản xạ Bezold-Jarischreflex) thông qua thụ thể 5-HT₃ do 5-HT gây ra trên chuột gây mê, cho thấy granisetron hydroclorid ức chế phản xạ này tùy thuộc vào liều sử dụng.

Ức chế tình trạng nôn do sử dụng thuốc điều trị ung thư

Ức chế tình trạng nôn do sử dụng cisplatin

Khi cho chồn sương uống granisetron hydroclorid và tiêm tĩnh mạch cisplatin 10 mg/kg sau đó 15 phút, kết quả cho thấy tần suất nôn giảm đáng kể và kéo dài đáng kể khoảng cách thời gian giữa các lần nôn ở liều granisetron hydroclorid ≥ 0,005 mg/kg.

Tác dụng đối với tình trạng nôn do sử dụng đồng thời doxorubicin và cyclophosphamid.

Khi cho chồn sương uống granisetron hydroclorid 0,5 mg/kg 15 phút trước khi tiêm tĩnh mạch doxorubicin 6 mg/kg và cyclophosphamid 80 mg/kg, kết quả cho thấy tần suất nôn giảm đáng kể và kéo dài đáng kể khoảng cách thời gian giữa các lần nôn.

14. Đặc tính dược động học:

Nồng độ trong máu:

Khi dùng một liều đơn granisetron 2 mg (hai viên 1 mg hoặc một viên 2 mg) cho 20 nam giới trưởng thành khỏe mạnh, nồng độ trong huyết tương như sau:

Liều lượng	T _{max} (giờ)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (giờ)	AUC (ng · giờ/mL)
1 mg × 2	1,85 ± 0,59	9,91 ± 3,33	5,05 ± 2,11	79,48 ± 48,83
2 mg × 1	2,05 ± 0,69	9,05 ± 3,52	5,29 ± 3,34	79,61 ± 50,00
Trung bình ± SD				

Chuyển hóa:

- Thuốc được chuyển hóa tại gan.

- Con đường chuyển hóa:

+ Quá trình chuyển hóa chính là hydroxyl hóa vòng thơm ở vị trí số 7 (chất chuyển hóa D) và N-demethyl hóa (chất chuyển hóa A). Ở liều 0,1 mg/kg, nồng độ granisetron, chất chuyển hóa D và chất chuyển hóa A (bao gồm dạng tự do và liên hợp) trong huyết tương lần lượt là khoảng 49%, 8% và 5% sau 0,5 giờ sau khi dùng thuốc và khoảng 16%, 13% và 6% sau 24 giờ sau khi dùng thuốc. Phát hiện chất chuyển hóa B với nồng độ khoảng 4% sau khi dùng thuốc.

+ Các nghiên cứu *In vitro* sử dụng microsom gan người đã cho thấy sự tham gia của P450 (CYP3A) trong quá trình chuyển hóa hydroxyl hóa vòng thơm ở vị trí số 7 và N-demethyl hóa của granisetron.

- Chất chuyển hóa có hoặc không có hoạt tính:

Khi các chất chuyển hóa của thuốc được nghiên cứu *In vitro* và *In vivo* về tác dụng của chúng đối với thụ thể 5-HT₃, các chất chuyển hóa D và B cho thấy tác dụng đối kháng thụ thể 5-HT₃ gần như tương đương với granisetron và cho thấy hoạt động chống nôn đối với tình trạng nôn do thuốc điều trị ung thư gây ra, nhưng điều này không được quan sát thấy ở các chất chuyển hóa khác. Những chất chuyển hóa này có nồng độ trong máu thấp nên gần như không ảnh hưởng đến tác dụng chống nôn của thuốc.

Thải trừ:

- Bài tiết chính ở thận.

- Một liều uống duy nhất granisetron 2 mg ở người lớn khỏe mạnh (người Nhật). Tốc độ bài tiết tích lũy qua nước tiểu (giá trị trung bình) sau 24 giờ là 33,7%.

- Sau khi uống granisetron hydroclorid 0,1 mg/kg được đánh dấu ¹⁴C ở người lớn khỏe mạnh (người Tây Âu), tốc độ bài tiết tích lũy qua nước tiểu và phân sau 168 giờ lần lượt là 59% và 38%

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VINH PHÚC

Trụ sở: Số nhà 789, Đường Đình Âm - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc, Việt Nam

ĐT: 02113 861233

Fax: 02113 862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc, Việt Nam

