



TIÊU BAN DƯỢC LÝ



2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG NISETRONJECT

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: ^{Rx} NISETRONJECT

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:	Hàm lượng
Granisetron (dưới dạng Granisetron hydroclorid 3,36mg)	3 mg
Thành phần tá dược: Natri clorid, Acid citric monohydrat, Natri hydroxyd, Nước để pha thuốc tiêm.	Vừa đủ 3 ml

2. DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch thuốc tiêm

Mô tả: Dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt.

3. CHỈ ĐỊNH

- Granisetron được chỉ định ở người lớn để phòng ngừa và điều trị:
 - + Buồn nôn và nôn cấp tính liên quan đến hóa trị và xạ trị.
 - + Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật.
- Granisetron được chỉ định để ngăn ngừa buồn nôn và nôn xuất hiện muộn liên quan đến hóa trị liệu và xạ trị.
- Granisetron được chỉ định ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên để phòng ngừa và điều trị buồn nôn cấp tính và nôn liên quan đến hóa trị liệu.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

* **Buồn nôn và nôn do hóa trị và xạ trị**

- *Dự phòng:*

Liều khuyến cáo của Granisetron là 1 - 3 mg (10 - 40 mcg/kg) bằng 1 trong 2 cách: tiêm tĩnh mạch chậm hoặc pha loãng truyền tĩnh mạch 5 phút trước khi hóa trị hoặc xạ trị. Dung dịch có thể pha loãng với nồng độ 5 ml/1 mg.

- *Điều trị:*

Liều khuyến cáo của Granisetron là 1 - 3 mg (10 - 40 mcg/kg) bằng 1 trong 2 cách: tiêm tĩnh mạch chậm hoặc pha loãng truyền tĩnh mạch trong vòng 5 phút. Dung dịch có thể pha

loãng với nồng độ 5 ml/1 mg. Các liều duy trì của Granisetron có thể được dùng cách nhau ít nhất 10 phút. Liều tối đa trong 24 giờ không được vượt quá 9 mg.

- *Phối hợp với corticosteroids:*

Hiệu quả của Granisetron đường tiêm có thể được nâng cao bằng cách tiêm tĩnh mạch bổ sung một liều steroid vô thương thậ, ví dụ 8 - 20 mg dexamethason dùng trước khi bắt đầu liệu pháp kim tế bào hoặc 250 mg methylprednisolon được dùng trước khi bắt đầu và ngay sau khi kết thúc hóa trị liệu.

- *Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của Granisetron ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên đã được nghiên cứu trong phòng ngừa và điều trị buồn nôn và nôn cấp tính liên quan đến hóa trị liệu. Liều 10 - 40 µg / kg (lên đến 3 mg) nên được dùng dưới dạng dịch truyền tĩnh mạch, pha loãng trong 10 - 30 ml dịch truyền và tiêm trong 5 phút trước khi bắt đầu hóa trị. Một liều bổ sung có thể được dùng trong vòng 24 giờ nếu được yêu cầu. Liều bổ sung này được dùng sau lần truyền đầu tiên ít nhất 10 phút.

*** Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật**

Liều 1 mg (10 µg / kg) Granisetron được dùng bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm. Liều tối đa của Granisetron dùng trong 24 giờ không được vượt quá 3 mg. Để phòng ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật nên dùng thuốc trước khi gây mê

- *Trẻ em*

Không đủ bằng chứng lâm sàng để khuyến cáo sử dụng cho trẻ em để phòng ngừa và điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật

- *Đối tượng đặc biệt*

+ Người cao tuổi và người suy thận

Không có cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

+ Người suy gan

Không có bằng chứng về việc gia tăng các tác dụng phụ ở bệnh nhân rối loạn gan. Mặc dù không cần điều chỉnh liều lượng, nên sử dụng thận trọng Granisetron cho nhóm bệnh nhân này

Cách dùng: Có thể tiêm tĩnh mạch chậm (trong 30 giây) hoặc truyền tĩnh mạch: pha loãng trong 20 - 50 ml dịch truyền và truyền trong 5 phút.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với Granisetron hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Vì granisetron có thể làm giảm nhu động ruột dưới, nên theo dõi những bệnh nhân có dấu hiệu tắc ruột bán cấp sau khi dùng thuốc.

Đối với các thuốc đối kháng 5-HT₃ khác, đã có báo cáo về những thay đổi trên điện tâm đồ bao gồm kéo dài khoảng QT khi dùng granisetron. Ở những bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc rối loạn dẫn truyền tim, điều này có thể dẫn đến hậu quả lâm sàng. Do đó, cần thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh tim đi kèm, đang dùng hóa trị liệu gây độc cho tim và/hoặc có bất thường về điện giải đi kèm.

Đã có báo cáo về tình trạng nhạy cảm chéo giữa các thuốc đối kháng 5-HT₃ (ví dụ dolasetron, ondansetron).

Hội chứng serotonin: Đã có báo cáo về hội chứng serotonin khi sử dụng thuốc đối kháng 5-HT₃ đơn độc, nhưng chủ yếu là kết hợp với các thuốc serotonergic khác (bao gồm thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenaline (SNRI). Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện các triệu chứng giống hội chứng serotonin.

Thuốc có chứa 3,5 mg natri /1 ml dung dịch, nên xem xét điều này ở bệnh nhân có chế độ ăn kiểm soát natri.

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

Phụ nữ đang mang thai:

Có một lượng dữ liệu hạn chế về việc sử dụng granisetron ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Để phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng granisetron trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú:

Không có dữ liệu cho thấy granisetron hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Để phòng ngừa, không nên cho con bú trong thời gian điều trị bằng Granisetron.

Khả năng sinh sản

Ở chuột, granisetron không có tác động có hại nào đến khả năng sinh sản hoặc hiệu suất sinh sản.

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

Granisetron không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Cũng như các thuốc đối kháng 5-HT₃ khác, các trường hợp thay đổi điện tâm đồ (ECG) kể cả kéo dài khoảng QT đã được ghi nhận với granisetron. ở những bệnh nhân hiện đang được điều trị với các thuốc kéo dài khoảng QT và/ hoặc các thuốc gây loạn nhịp tim, tương tác có thể dẫn đến hậu quả trên lâm sàng.

Ở người, sự cảm ứng enzym gan với phenobarbital gây ra sự gia tăng độ thanh thải huyết tương toàn phần của granisetron xấp xỉ 25%.

Trong các nghiên cứu trên người khỏe mạnh, không có bằng chứng về bất kỳ tương tác nào được chỉ ra giữa granisetron và benzodiazepin (lorazepam), thuốc an thần kinh (haloperidol) hoặc các sản phẩm thuốc chống loét (cimetidin). Ngoài ra, granisetron chưa cho thấy bất kỳ tương tác thuốc rõ ràng nào với các liệu pháp hóa trị liệu ung thư gây nôn.

Không có nghiên cứu tương tác cụ thể nào được thực hiện ở những bệnh nhân được gây mê

Các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic (ví dụ: SSRI và SNRI)

Đã có báo cáo về hội chứng serotonin sau khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng 5-HT₃ và các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic (bao gồm SSRI và SNRI)

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất đối với granisetron là nhức đầu và táo bón có thể thoáng qua. Thay đổi điện tâm đồ bao gồm kéo dài QT đã được báo cáo với granisetron.

Tóm tắt về các phản ứng có hại

Bảng sau đây về các phản ứng có hại được liệt kê dựa trên các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu sau khi lưu hành trên thị trường liên quan đến granisetron và các chất đối kháng 5-HT₃ khác

Tần suất tác dụng phụ được phân loại theo những mục sau:

Rất thường gặp	>1/10
Thường gặp	>1/100, <1/10

ít gặp	>1/1.000, <1/100
Hiếm gặp	>1/10.000, <1/1.000
Rất hiếm gặp	<1/10.000, không được biết (không thể đánh giá từ những dữ liệu có được)

Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp Phản ứng quá mẫn, ví dụ phản vệ, nổi mào đay
Rối loạn tâm thần	Thường gặp Mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp: Đau đầu Ít gặp Phản ứng ngoại tháp, hội chứng Serotonin
Rối loạn tim	Ít gặp kéo dài khoảng QT
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp: Táo bón Thường gặp: Bệnh tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Thường gặp: Transaminase tăng
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp: Phát ban
Rối loạn mạch	Thường gặp: tăng huyết áp Hiếm gặp: Tụt huyết áp

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều đến 38,5 mg thuốc tiêm Granisetron cho 1 lần tiêm đã được báo cáo không có triệu chứng hay chỉ có nhức đầu nhẹ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều Granisetron. Trong trường hợp quá liều, phải được điều trị triệu chứng.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: A04AA02

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống nôn và chống buồn nôn, thuốc đối kháng serotonin (5-HT₃).

Cơ chế thần kinh, buồn nôn và nôn qua trung gian serotonin.

Serotonin là chất dẫn truyền thần kinh chính chịu trách nhiệm cho tình trạng nôn do hóa trị và xạ trị, Các thụ thể 5-HT₃ nằm tại 3 vị trí: Đầu tận dây thần kinh phết vị ở đường tiêu hóa,

vùng kích hoạt các thụ thể nhạy cảm với hóa chất (CTZ) tại vùng đuôi não thất tư và nhân bó đơn độc của trung tâm nôn ở thân não. Vùng kích hoạt các thụ thể nhạy cảm với hóa chất nằm ở cuối đuôi não thất IV (vùng postrema). Cấu trúc này thiếu hàng rào máu não hữu hiệu và sẽ để các chất gây nôn trong tuần hoàn chung xâm nhập vào dịch não tủy. Trung tâm nôn nằm ở cấu trúc tủy của thân não. Trung tâm nôn nhận các tín hiệu chính từ vùng kích hoạt các thụ thể nhạy cảm với hóa chất, tín hiệu phế vị và giao cảm từ ruột.

Sau khi tiếp xúc với phóng xạ hoặc các thuốc gây độc tế bào, serotonin (5-HT) được phóng thích từ các tế bào ưa crôm ở niêm mạc ruột non, các tế bào này kết nối với các neuron hướng tâm phế vị, nơi có các thụ thể 5-HT₃. Lượng serotonin được phóng thích sẽ hoạt hóa các neuron phế vị qua các thụ thể 5-HT₃, cuối cùng đưa đến đáp ứng gây nôn mạnh qua trung gian vùng kích hoạt các thụ thể nhạy cảm với hóa chất trong vùng đuôi não thất tư.

Cơ chế tác dụng:

Granisetron là một thuốc chống nôn mạnh và là thuốc đối kháng chọn lọc cao trên thụ thể 5-hydroxytryptamin (5-HT₃). Các nghiên cứu gắn phối tử phóng xạ cho thấy granisetron có ái lực không đáng kể với các loại thụ thể khác, kể cả 5-HT và các vị trí gắn dopamin D₂.

Buồn nôn và nôn do hóa trị và xạ trị:

Granisetron sử dụng theo đường tĩnh mạch giúp dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị điều trị ung thư ở người lớn và trẻ em từ 2 đến 16 tuổi.

Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật:

Granisetron sử dụng theo đường tĩnh mạch có hiệu quả trong dự phòng và điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật ở người lớn.

Đặc tính dược lý của granisetron:

Tương tác với thuốc hướng thần kinh và các thuốc khác qua hoạt tính trên cytochrom P450 đã được ghi nhận. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy cytochrom P450 phân nhóm 3A4 (liên quan đến chuyển hóa một số thuốc ngủ chính) không bị thay đổi bởi granisetron. Mặc dù ketoconazol ức chế vòng phản ứng oxy hóa của granisetron *in vitro*, tác dụng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Mặc dù tình trạng kéo dài khoảng QT đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₃, sự xuất hiện và cường độ của hiện tượng này không gây ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng ở người bình thường. Tuy nhiên, cần giám sát cả điện tâm đồ (ECG) và các bất thường trên lâm sàng khi điều trị cho bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc đã biết là gây kéo dài khoảng QT

Sử dụng cho trẻ em:

Việc sử dụng granisetron cho bệnh nhân nhi trên lâm sàng đã được ghi nhận bởi Candiotti và cộng sự. Một nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, thiết kế nhóm song song đánh giá 157 trẻ em từ 2 đến 16 tuổi được mổ chương trình. Hiệu quả kiểm soát buồn nôn và nôn trong 2 giờ đầu tiên sau phẫu thuật đã được ghi nhận ở hầu hết bệnh nhân.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố:

Granisetron được phân bố rộng, có thể tích phân bố trung bình xấp xỉ 3 L/kg; liên kết protein huyết tương xấp xỉ 65%.

Chuyển hóa

Quá trình chuyển hóa granisetron bao gồm N-demethyl hóa và oxy hóa vòng thơm, sau đó là liên hợp. Các nghiên cứu *in vitro* trên microsom gan người cho thấy con đường chuyển hóa chính của granisetron bị ức chế bởi ketoconazol, gợi ý rằng quá trình chuyển hóa thuốc được thực hiện qua trung gian cytochrom P-450 phân nhóm 3A. Các nghiên cứu trên động vật cho thay một số chất chuyển hóa của granisetron cũng có thể có hoạt tính đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Đào thải:

Thanh thải phần lớn do sự chuyển hóa qua gan. Sự bài tiết qua nước tiểu của Granisetron không biến đổi trung bình khoảng 12% liều dùng trong khi đó chất chuyển hóa khoảng 47% liều. Phần còn lại được bài tiết qua phân dưới dạng chất chuyển hóa. Nửa đời huyết tương trung bình ở bệnh nhân xấp xỉ 9 giờ, sự biến thiên rộng trong một số người.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng, dữ liệu chỉ ra rằng các thông số dược động học sau khi tiêm liều tiêm tĩnh mạch duy nhất tương tự như ở các người bình thường.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan do gan bị ung thư, độ thanh thải trong huyết tương sau khi tiêm liều tiêm tĩnh mạch đã giảm khoảng một nửa so với người bình thường. Tuy nhiên, không cần phải điều chỉnh liều

Bệnh nhân cao tuổi

Ở đối tượng cao tuổi sau khi dùng liều đơn tiêm tĩnh mạch, các thông số dược động học tương tự như người bình thường

Trẻ em

Ở trẻ em, với liều tiêm tĩnh mạch duy nhất, được động học tương tự như ở người lớn khi các thông số thích hợp (thể tích phân bố, tổng độ thanh thải trong huyết tương) là bình thường tính theo thể trọng

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 ống x 3 ml, Hộp 20 ống x 3 ml, Hộp 50 ống x 3 ml; kèm hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc phải dùng ngay sau khi mở ống. Dùng một lần duy nhất, loại bỏ phần còn lại.

Thời hạn sử dụng sau khi pha loãng:

Độ ổn định vật lý và hóa học trong khi dùng được chứng minh là 24 giờ ở 25°C ở ánh sáng thường, tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp. Tuy nhiên, sau khi pha loãng nên sử dụng ngay lập tức. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thuốc pha loãng thông thường sẽ được bảo quản không lâu hơn 24 giờ ở 2-8 °C, trừ khi việc pha loãng được thực hiện trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và xác nhận.

17. THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VÀ NHỮNG LƯU Ý KHI SỬ DỤNG:

Pha chế dung dịch tiêm truyền:

Người lớn: Ống 3 ml có thể được pha loãng tới 15 ml.

Granisetron có thể được pha loãng trong dịch truyền thích hợp trong 20 - 50 ml và sau đó truyền tĩnh mạch trong 5 phút trong bất cứ những dung dịch sau:

- Dung dịch tiêm truyền Natri clorid 0,9% w/v.
- Dung dịch tiêm truyền Natri clorid 0,18% w/v và 4% glucose.
- Dung dịch tiêm truyền glucose 5% w/v.
- Dung dịch tiêm truyền 10% mannitol.
- Dung dịch tiêm truyền natri hydrocarbonat 1,4%w/v
- Dung dịch tiêm truyền natri hydrocarbonat 4,2%w/v

Không được pha loãng với những chất nào khác ngoài những chất trên.

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên: Để pha liều 10-40µg/kg, thể tích phù hợp được rút ra và pha loãng với dịch truyền (như với người lớn) để có tổng thể tích 10-30ml.

Thận trọng chung: NISETRONJECT không được pha trộn với các thuốc khác ngoài những dung dịch đã công bố ở trên.

Bất cứ phần thuốc không sử dụng phải được loại bỏ theo đúng quy định.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT & ĐĂNG KÝ THUỐC

Công ty sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

102 Chi Lăng - Phường Nguyễn Trãi – TP. Hải Dương - Tỉnh Hải Dương

Công ty đăng ký và phân phối thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SANTA VIỆT NAM

*Số nhà 11, ngách 12, ngõ 29, phố Khương Hạ, phường Khương Đình, quận Thanh
Xuân, thành phố Hà Nội*

