

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Sancuso™
34.3mg of granisetron
(Transdermal Drug Delivery System)
3.1 mg/24 hours

Rx
For External use Only
1 patch

PH Reg. No. DR-XY38201
Thai Reg. No.:
VN Reg. No.:
Aust R XXX

7 day patch
Each 52 cm² patch contains 34.3 mg of granisetron.
For Transdermal Use Only.
Read patient information before use. Do not cut patch.
Store below 30°C. Keep pouch in outer carton.

Mfd. by: Aveva Drug Delivery Systems Inc.,
3250 Commerce Parkway,
Miramar, Florida 33025, USA

Mfd for: ProStrakan Inc, Bedminster, NJ07921.
Imported by Invida Australia Pty Ltd, Chatswood NSW 2067.
Imported by Invida Thailand Ltd, Bangkok, Thailand.
Imported by Invida Philippines Inc.

Caution: Food, Drugs, Devices and Cosmetics Act
prohibits dispensing without prescription.

ยาควนคุมพิเศษ
ต้อง
ติดตาม
ใช้เฉพาะสถานพยาบาล
INVIDA

LOT:
MFD:
EXP/ ยาล้าอายุ :

Pantone: ■ Pantone 2757C ■ Black
■ Pantone 2925C ■ Pantone 032C

IPM No.: 2009INV-018-2

Product Name: Sancuso CPx1 foil

Market:

Dimensions:

Revision: 1

Date: 14 Nov 2012

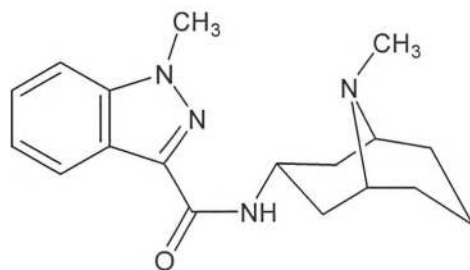


THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ

Sancuso (Miếng dán để thấm qua da Granisetron)

MÔ TẢ

Sancuso chứa granisetron, đó là 1 chất chống buồn nôn và chống nôn. Về mặt hoá học, đây là 1-methyl-N-[(1R,3r,5S)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide với trọng lượng phân tử 312.4. Công thức dựa trên thực nghiệm của nó là $C_{18}H_{24}N_4O$, trong khi đó cấu trúc hoá học của nó là :



Granisetron

Granisetron là 1 chất rắn màu trắng đến trắng ngà không tan được trong nước. Sancuso là 1 miếng dán mỏng, mờ, loại có chứa chất nền thấm được qua, miếng dán này hình chữ nhật có góc tròn, gồm có 1 lớp đệm phía sau, lớp chất nền có thuốc và 1 lớp lót chất phóng thích.

Danh sách tá dược

Backing layer

Polyester (Hostaphan MN15 DMF)

Ink components: Titanium dioxide (E171), Polyamide resin, Polyethylene wax

Matrix layer

Acrylate-vinylacetate copolymer (Duro-Tak 387-2287)

Release liner

Siliconised polyester

DẠNG BÀO CHẾ

Miếng dán để thấm qua da.

DẠNG TRÌNH BÀY

Sancuso (Miếng dán thấm qua da Granisetron) được trình bày dưới dạng 1 miếng 52 cm² chứa 34,3mg granisetron. Mỗi miếng được in ở một mặt với hàng chữ "Granisetron 3,1 mg/24giờ". Mỗi miếng Sancuso được đóng gói trong 1 bao nhỏ riêng biệt bằng plastic được lót lá thiếc và được dán kín.

Sancuso được đóng trong gói có 1 miếng.

DẠNG LIỀU DÙNG VÀ HÀM LƯỢNG

Sancuso là 1 miếng để dán có diện tích 52 cm² chứa 34,3 mg granisetron. Miếng này phóng thích 3,1 mg granisetron trong 24 giờ cho tới 7 ngày.



CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

Sancuso (Miếng dán Granisetron) được chỉ định để phòng ngừa buồn nôn và nôn ở bệnh nhân đang được điều trị với phác đồ hóa trị liệu có khả năng gây nôn ở mức độ trung bình và /hoặc mức độ cao trong thời gian tới 5 ngày liên tục.

LIỀU VÀ CÁCH DÙNG

Miếng dán da nên được dán lên vùng da sạch, khô, lành lặn ở vùng mặt ngoài cánh tay. Sancuso không nên dán lên vùng da đỏ, bị kích thích hay bị tổn thương.

Mỗi miếng dán được đóng gói trong 1 cái bao nhỏ và nên dán trực tiếp lên da sau khi bao nhỏ được mở ra.

Không được cắt miếng dán này thành nhiều miếng nhỏ.

Người lớn

Dán 1 miếng lên vùng mặt ngoài cánh tay trong một thời gian tối thiểu là 24 giờ trước đợt hóa trị liệu. Miếng dán này có thể dùng tối đa là 48 giờ trước khi bắt đầu đợt hóa trị liệu khi cần. Bóc miếng dán sau 1 thời gian tối thiểu là 24 giờ từ khi hoàn tất đợt hóa trị liệu. Miếng dán này có thể để tới 7 ngày tùy thuộc vào thời gian của phác đồ hóa trị liệu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Sancuso bị chống chỉ định dùng cho bệnh nhân đã biết có quá mẫn với granisetron hoặc bất kỳ thành phần nào của miếng dán.

THẬN TRỌNG VÀ PHÒNG NGỪA

Tiêu hóa

Sử dụng granisetron ở bệnh nhân có thể làm che khuất tiến triển của liệt ruột và/ hoặc tình trạng căng trướng dạ dày gây ra do bệnh lý.

Phản ứng da

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Sancuso, những phản ứng ở vùng dán thuốc được ghi nhận thường ở mức độ nhẹ và không dẫn đến việc phải ngưng dùng thuốc.

Nếu phản ứng ở mức độ nặng, hay phản ứng da toàn thể xảy ra (chẳng hạn như ban dị ứng, bao gồm hồng ban, ban dát, ban sẩn hoặc ngứa), phải gỡ bỏ miếng thuốc dán.

Tiếp xúc với ánh sáng

Granisetron có thể bị ảnh hưởng bởi ánh sáng tự nhiên trực tiếp hay ánh sáng nhân tạo. Bệnh nhân phải được dặn nên che phủ những vị trí dán thuốc, chẳng hạn che bằng quần áo, nếu có nguy cơ tiếp xúc với ánh sáng trong suốt thời gian dùng thuốc và cho tới 10 ngày sau khi gỡ bỏ miếng thuốc dán vì phản ứng da có khả năng xảy ra (xem phần 13.2).

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của granisetron dùng qua da lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Như là một biện pháp phòng ngừa, nên khuyên bệnh nhân không lái xe và sử dụng máy móc nếu họ có cảm giác chóng mặt, buồn ngủ hay nhìn mờ.

SỬ DỤNG Ở NHỮNG NGƯỜI ĐẶC BIỆT

Có thai

Phân loại B về nguy cơ cho thai

Nghiên cứu về sinh sản với granisetron hydrochloride được thực hiện ở chuột mang thai với liều lên tới 9 mg/kg/ngày (54 mg/m²/ngày, khoảng 20 lần nhiều hơn liều khuyến dùng ở người khi dùng miếng thuốc dán Sancuso, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) và liều uống lên tới 125 mg/kg/ngày (750 mg/m²/ngày, khoảng 326 lần nhiều hơn liều Sancuso khuyến dùng ở người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể). Nghiên cứu về sinh sản được thực hiện ở chuột mang thai với liều tiêm tĩnh mạch lên tới 3mg/kg/ngày (36mg/m²/ngày, khoảng 16 lần nhiều hơn liều dùng Sancuso ở người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) và liều uống lên tới 32mg/kg/ngày (384mg/m²/ngày, khoảng 167 lần nhiều hơn liều dùng Sancuso ở người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể). Những nghiên cứu này không đưa ra bất kỳ chứng cứ nào về giảm khả năng sinh sản hoặc có hại cho thai do dùng granisetron. Tuy nhiên, không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Vì nghiên cứu về sinh sản ở súc vật không luôn luôn dự đoán cho các đáp ứng ở người, Sancuso không nên dùng trong thai kỳ chỉ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú

Không rõ là granisetron có được tiết vào sữa mẹ hay không. Vì có nhiều thuốc được tiết vào sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng Sancuso cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Dùng ở trẻ em

An toàn và hiệu quả của Sancuso ở bệnh nhi dưới 18 tuổi chưa được xác lập.



Dùng ở người già

Các thử nghiệm lâm sàng của Sancuso không bao gồm số lượng đầy đủ các bệnh nhân có tuổi lớn hơn 65 hoặc hơn để xác định xem họ đáp ứng có khác với bệnh nhân trẻ tuổi hay không. Kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo không ghi nhận sự khác biệt trong đáp ứng giữa bệnh nhân già và bệnh nhân trẻ. Nói chung, lựa chọn điều trị thận trọng cho 1 bệnh nhân già là cần thận vì có tần suất cao hơn của giảm chức năng gan, thận, hoặc tim, và vì có mắc bệnh khác đồng thời hoặc có điều trị bằng thuốc khác.

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Mặc dù không có nghiên cứu nào được thực hiện để thăm dò về dược động học của Sancuso ở bệnh nhân có suy thận hoặc suy gan, thông tin về dược động học đã có cho granisetron dạng tiêm tĩnh mạch (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG: Dược động học 12.3).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Granisetron không gây ra hoặc ức chế hệ thống men cytochrome P-450 *in vitro*. Không có nghiên cứu rõ ràng nào về sự tương tác thuốc - thuốc để tìm hiểu sự tương tác về dược động học và dược lực học với các thuốc khác. Tuy nhiên, ở người, tiêm granisetron hydrochloride được dùng an toàn với thuốc nhóm benzodiazepines, thuốc an thần và thuốc chống loét thường được kê toa chung với điều trị chống nôn. Tiêm granisetron hydrochloride cũng tỏ ra không tương tác với các phác đồ điều trị bệnh ung thư có tính gây nôn. Đồng ý với những dữ liệu này, không có tương tác thuốc nào có liên quan về lâm sàng được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với Sancuso.

Vì granisetron được chuyển hóa bởi các men chuyển hóa thuốc ở gan cytochrome P-450 (CYP1A1 và CYP3A4), các chất khởi dẫn hoặc chất ức chế các men này có thể thay đổi độ thanh lọc và do vậy, thay đổi thời gian bán hủy của granisetron. Ngoài ra, hoạt tính của cytochrome P-450 tiểu nhóm 3A4 (liên quan đến chuyển hóa của một số thuốc giảm đau gây nghiện chính) không bị thay đổi bởi granisetron hydrochloride *in vitro*. Trong thực nghiệm *in vitro* các nghiên cứu ở tiểu thể người, ketoconazole ức chế sự oxy hóa vòng của granisetron hydrochloride. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của sự tương tác thuốc về dược động học *in vivo* với ketoconazole vẫn chưa được biết. Trong 1 nghiên cứu về dược động học ở người, sự khởi dẫn men ở gan với Phenobarbital có kết quả là tăng 25% độ thanh lọc toàn bộ huyết tương của granisetron hydrochloride tiêm tĩnh mạch. Ý nghĩa lâm sàng của sự thay đổi này vẫn chưa được biết.

PHẢN ỨNG KHÔNG MONG MUỐN

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Tính an toàn của Sancuso đã được đánh giá ở 404 bệnh nhân đang được hóa trị liệu và tham dự vào 2 nghiên cứu mù đôi, có dùng chất so sánh với thời gian sử dụng miếng thuốc dán tới 7 ngày. Nhóm chứng bao gồm 406 bệnh nhân nhận liều uống hằng ngày là 2mg granisetron, từ 1 tới 15 ngày.

Phản ứng không mong muốn được các nhà nghiên cứu xem là có liên quan đến thuốc xảy ra ở 8,7% (35/404) bệnh nhân dùng Sancuso và 7,1% (29/406) bệnh nhân uống granisetron. Phản ứng không mong muốn thường gặp nhất là táo bón xảy ra ở 5,4% bệnh nhân của nhóm Sancuso và 3,0% bệnh nhân của nhóm uống granisetron.

Bảng 1 liệt kê các phản ứng không mong muốn xuất hiện trong lúc điều trị xảy ra ở ít nhất 3% bệnh nhân điều trị với Sancuso hay granisetron uống.

Bảng 1: Tần suất các phản ứng không mong muốn trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng với hoạt chất tương đương ở bệnh nhân ung thư đang nhận hóa trị liệu (các biến cố $\geq 3\%$ ở nhóm này hay nhóm kia)

Hệ thống cơ thể Triệu chứng thường có	Miếng dán Sancuso N=404 (%)	Granisetron uống N=406 (%)
Các triệu chứng tiêu hóa		
Táo bón	5,4	3,0
Các triệu chứng thần kinh		
Nhức đầu	0,7	3,0

Chất đối kháng thụ thể 5-HT₃, như granisetron, có thể liên quan đến rối loạn nhịp hoặc bất thường trên ECG. Có 3 ECG được thực hiện ở 588 bệnh nhân ngẫu nhiên ở nghiên cứu Pha 3: vào lúc trước điều trị, vào ngày thứ nhất của đợt hóa trị liệu, và 5 đến 7 ngày sau khi bắt đầu đợt hóa trị liệu. Kéo dài QTcF lớn hơn 450 milli-giây được thấy ở tổng số 11 (1,9%) bệnh nhân sau khi dùng granisetron, trong đó 8 (2,7%) bệnh nhân uống granisetron và 3 (1,1%) bệnh nhân dán thuốc. Không có sự xuất hiện mới của kéo dài QTcF lớn hơn 480 mili-giây được phát hiện ở bất kỳ bệnh nhân nào trong nghiên cứu này. Không có rối loạn nhịp được phát hiện trong nghiên cứu này.

Kinh nghiệm về Granisetron

Vì nghiên cứu này được tiến hành trong điều kiện rất khác nhau, tỉ lệ các phản ứng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng của 1 thuốc không thể được so sánh một cách trực tiếp với tỉ lệ này trong các thử nghiệm lâm sàng của 1 thuốc khác và có thể không phản ánh được tỉ lệ này quan sát được trong thực tế.

Các biến cố không mong muốn đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng với các dạng trình bày khác của granisetron bao gồm :

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, táo bón, tăng men AST và ALT, buồn nôn và nôn.

Tim mạch: tăng huyết áp, hạ huyết áp, đau thắt ngực, rung nhĩ và ngất xỉu khi được ghi nhận.

Thần kinh trung ương: chóng mặt, mất ngủ, nhức đầu, lo âu, buồn ngủ và suy nhược.

Tăng mẫn cảm: hiếm có phản ứng tăng mẫn cảm, thỉnh thoảng ở mức độ nặng (chẳng hạn như phản ứng phản vệ, khó thở, hạ huyết áp, nổi mề đay) được ghi nhận.

Khác: sốt, các biến cố thường kèm với hóa trị liệu cũng được ghi nhận: giảm bạch cầu, giảm cảm giác ngon miệng, thiếu máu, hói đầu, giảm tiểu cầu.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng phụ không mong muốn gặp phải trong khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Không có thuốc đối kháng đặc hiệu cho trường hợp quá liều granisetron. Trong trường hợp quá liều, cần phải điều trị triệu chứng.

Quá liều tới 38,5 mg granisetron hydrochloride, như là 1 liều duy nhất tiêm tĩnh mạch, đã được báo cáo không có triệu chứng hoặc chỉ có nhức đầu nhẹ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng không có trường hợp quá liều nào với Sancuso được báo cáo.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng

Granisetron là 1 chất đối kháng thụ thể chọn lọc 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) với ái tính ít hoặc không có ái tính với các thụ thể serotonin khác, bao gồm 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT₂; với thụ thể alpha₁-, alpha₂, hoặc beta-adrenergic; với thụ thể dopamine-D₂ hoặc với histamine-H₁; benzodiazepine; picrotoxin hoặc thụ thể opioid.

Thụ thể serotonin của loại 5-HT₃ được định vị ở ngoại biên trên đầu tận cùng của dây thần kinh 10 và ở trung tâm của vùng lồi củ thụ thể hóa học của vùng postrema. Trong lúc hóa trị liệu có gây nôn, tế bào enterochromaffin ở niêm mạc phóng thích serotonin, chất này sẽ kích thích thụ thể 5-HT₃. Điều này làm khởi phát xung động thần kinh hướng tâm qua dây phế vị, do đó gây nôn. Nghiên cứu trên súc vật cho thấy rằng, khi gắn kết với thụ thể 5-HT₃, granisetron phong bế sự kích thích của serotonin và tiếp theo là ức chế nôn sau khi có những kích thích gây nôn như ciplastin. Ở mô hình súc vật chồn sương, 1 lần tiêm granisetron phòng ngừa được nôn do dùng liều cao ciplastin hoặc làm ngừng nôn trong vòng 5 tới 30 giây.

Dược lực học

Trong các nghiên cứu ở người, granisetron thấm qua da không gây tác dụng có ý nghĩa lâm sàng trên huyết áp, nhịp tim hoặc ECG. Không có chứng cứ nào về tác dụng trên nồng độ trong huyết tương của prolactin hoặc aldosterone được tìm thấy trong các nghiên cứu về sử dụng granisetron.

Hiệu quả của thời gian di chuyển từ miệng –manh tràng sau khi dán miếng Sancuso chưa được nghiên cứu. Tiêm granisetron hydrochloride tỏ ra không có tác dụng trên thời gian di chuyển từ miệng – manh tràng ở người khỏe mạnh với 1 liều tiêm tĩnh mạch là 50 mcg/kg hoặc 200 mcg/kg. Uống liều duy nhất hoặc nhiều liều granisetron hydrochloride làm chậm sự di chuyển qua đại tràng ở người khỏe mạnh.

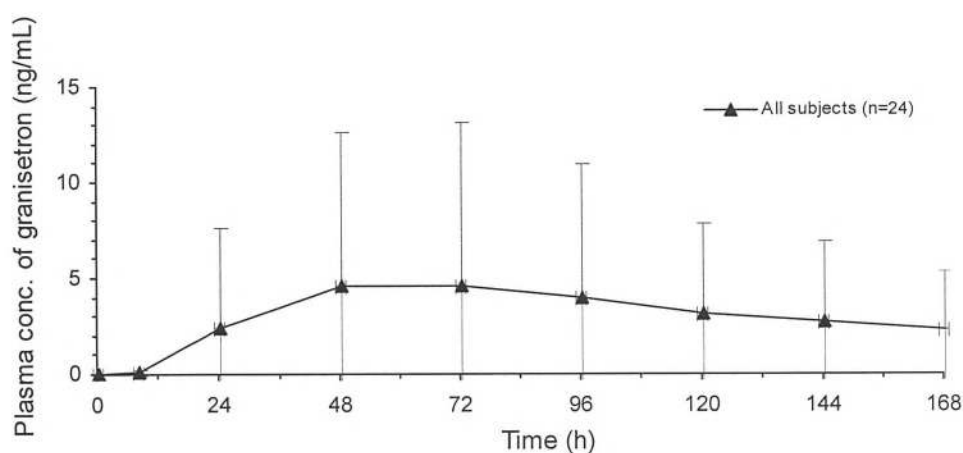
Dược động học

Hấp thu

Granisetron thấm qua da nguyên vẹn để vào tuần hoàn bằng quá trình khuếch tán thụ động.

Sau khi dán 1 miếng Sancuso và để trong 7 ngày ở 24 người khỏe mạnh, có sự thay đổi rất khác nhau ở từng người sử dụng về sự tiếp xúc thuốc trong cơ thể được quan sát. Nồng độ tối đa đạt tới ở khoảng 48 giờ (thay đổi từ 24-168 giờ) sau khi dán miếng Sancuso. C_{max} trung bình là 5,0 ng/mL (CV:170%) và $AUC_{0-180hr}$ trung bình là 527 ng-giờ/mL (CV : 173 %).

Nồng độ trung bình trong huyết tương của Granisetron (mean $\pm$ SD)



Dựa trên việc đo thành phần còn lại của miếng dán sau khi gỡ ra, khoảng 66% (SD: $\pm$ 10,9) của granisetron được phóng thích qua miếng dán sau khi để thời gian 7 ngày.

Phân bố

Gắn kết với protein huyết tương khoảng 65%. Granisetron phân bố tự do trong huyết tương và hồng cầu.

Chuyển hóa

Chuyển hóa granisetron liên quan đến N-demethylation và sự oxi hóa vòng aromatic sau khi kết hợp. Nghiên cứu ở tiểu thể gan *in vitro* chứng tỏ rằng con đường chuyển hóa chính của granisetron bị ức chế bằng ketoconazole, gợi ý rằng chuyển hóa qua trung gian cytochrome P-450 tiểu nhóm 3A. Nghiên cứu trên súc vật gợi ý rằng một số chất chuyển hóa cũng có thể có hoạt tính kháng thụ thể 5-HT₃.

Thải tiết

Thanh lọc chủ yếu qua chuyển hóa ở gan. Dựa trên 1 nghiên cứu với thuốc dạng tiêm tĩnh mạch, khoảng 12% của liều dùng được thải tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu của người khỏe mạnh trong 48 giờ. Phần còn lại của liều dùng được thải tiết dưới dạng chất chuyển hóa, 49% trong nước tiểu, và 34% trong phân.

Phân nhóm đối tượng sử dụng

Giới

Không có chứng cứ để cho rằng phụ nữ có nồng độ granisetron cao hơn nam giới sau khi dán miếng Sancuso. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả lâm sàng quan sát được giữa 2 giới.

Nhi khoa

Không có nghiên cứu nào được thực hiện để tìm hiểu về dược động học của thuốc ở trẻ em.

Người già, và người có suy gan hoặc suy thận

Mặc dù không có nghiên cứu nào được thực hiện để tìm hiểu về dược động học của Sancuso ở người già, và ở những bệnh nhân có suy thận hoặc suy gan, những thông tin về dược động học sau đây đã có cho granisetron tiêm tĩnh mạch.

Ở người già, và bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, dược động học của granisetron được xác định sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều 40 mcg/kg granisetron hydrochloride.

Người già

Ở người già tình nguyện (tuổi trung bình 71) các thông số về dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều 40 mcg/kg granisetron hydrochloride, độ thanh lọc thấp hơn và thời gian bán hủy dài hơn quan sát được so với người tình nguyện trẻ hơn khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh lọc toàn phần của granisetron không bị ảnh hưởng ở bệnh nhân có suy thận nặng được dùng 1 liều tiêm tĩnh mạch 40 mcg/kg granisetron hydrochloride.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan do có liên quan đến ung thư gan, độ thanh lọc toàn bộ trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều 40 mcg/kg granisetron hydrochloride bị giảm một nửa so với bệnh nhân không suy gan. Do có sự thay đổi rộng trong các thông số về dược động học và sự dung nạp tốt với liều khuyến cáo kể trên, việc điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng gan là không cần thiết.

ĐỘC TÍNH KHÔNG CÓ TÍNH LÂM SÀNG

Khả năng gây ung thư, gây đột biến gen và giảm khả năng sinh sản

Trong 1 nghiên cứu 24 tháng về khả năng sinh ung thư, chuột được cho uống granisetron 1, 5 hoặc 50 mg/kg/ngày (6, 30 hoặc 300 mg/m²/ngày). Liều 50 mg/kg/ngày được giảm đến còn 25 mg/kg/ngày (150 mg/m²/ngày) trong suốt tuần 59 do có tính độc. Đối với 1 người cân nặng 50 kg có chiều cao trung bình (1,46 m² diện tích bề mặt cơ thể), những liều cho trên tương trưng gấp khoảng 2,6, 13 và 65 lần liều khuyến dùng trên lâm sàng (3,1 mg/ngày, 2,3 mg/m²/ ngày, cung cấp qua

miếng dán Sancuso, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể). Có sự tăng lên có ý nghĩa thống kê về tần suất của carcinoma tế bào gan và adeoma của tế bào gan ở chuột đực được điều trị với liều 5 mg/kg/ngày ($30 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 13 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) và hơn nữa, và ở chuột cái điều trị với liều 25 mg/kg/ngày ($150 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 65 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể). Không có tăng số khối u trong gan quan sát được ở liều 1 mg/kg/ngày ($6 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 2,6 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột đực và liều 5mg/kg/ngày ($30 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 13 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) ở chuột cái.

Trong 1 nghiên cứu 12 tháng về độc tính của thuốc uống, điều trị bằng granisetron 100mg/kg/ngày ($600 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 261 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) đã gây ra adenoma tế bào gan ở chuột đực và chuột cái trong lúc đó không có những khối u như thế được tìm thấy trong nhóm chuột đối chứng. Một nghiên cứu 24 tháng về khả năng sinh ung thư của granisetron đã không cho thấy một sự tăng lên có ý nghĩa thống kê về tần suất khối u, nhưng nghiên cứu này không được xác định.

Vì việc phát hiện khối u xảy ra trong những nghiên cứu ở chuột, chỉ nên ghi toa Sancuso với liều và cho những chỉ định đã được khuyến cáo (xem CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG, và LIỀU VÀ CÁCH DÙNG).

Granisetron không có khả năng gây đột biến trong thử nghiệm Ames *in vitro* và trong xét nghiệm để biết trước sự đột biến ở tế bào lymphoma chuột, và trong thử nghiệm ở nhân sinh sản của chuột *in vivo* và xét nghiệm UDS ở tế bào gan chuột *in vitro* và *ex vivo*. Tuy nhiên, granisetron làm tăng đáng kể về UDS trong tế bào HeLa *in vitro* và tăng đáng kể tần suất của tế bào có tình trạng đa bội trong 1 thử nghiệm *in vitro* về sự lệch hướng nhiễm sắc thể ở tế bào lympho người.

Granisetron với liều tiêm dưới da lên tới 6mg/kg/ngày ($36 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 16 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể), và liều uống lên tới 100 mg/kg/ngày ($600 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$, gấp khoảng 261 lần liều Sancuso khuyến dùng ở người, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) được tìm thấy không có tác dụng lên khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái.

Tính độc với ánh sáng

Khi được thử nghiệm về khả năng độc với ánh sáng *in vitro* ở dòng tế bào buồng trứng của chuột hamster Trung quốc (CHO), ở liều 200 và 300 mcg/ml, granisetron làm tăng tỉ lệ phần trăm của tế bào có lệch hướng nhiễm sắc thể sau khi được chiếu ánh sáng.

Granisetron không gây độc với ánh sáng khi được thử nghiệm *in vitro* ở dòng nguyên bào sợi của chuột. Khi được thử nghiệm *in vivo* ở chuột lang, miếng dán Sancuso không tỏ ra có bất kỳ sự kích thích nào với ánh sáng hoặc tăng nhạy cảm với ánh sáng. Không có nghiên cứu nào về tính độc với ánh sáng được thực hiện ở người.

THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Hiệu quả của Sancuso trong phòng ngừa buồn nôn và nôn gây ra do hóa trị liệu (CINV) được đánh giá trong 1 nghiên cứu Pha 3 ngẫu nhiên, ghép nhóm song song, mù đôi, mù giả tiến hành ở Hoa Kỳ và ngoài Hoa Kỳ. Nghiên cứu này so sánh hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn của Sancuso

với hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn của liều 2mg granisetron uống hàng ngày trong phòng ngừa buồn nôn và nôn ở 641 bệnh nhân đang nhận hóa trị liệu nhiều ngày.

Đối tượng nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên vào thử nghiệm gồm có 48% nam và 52% nữ tuổi từ 16 đến 86 đang nhận hóa trị liệu nhiều ngày có khả năng gây nôn ở mức trung bình (ME) hoặc mức cao (HE). 78% bệnh nhân là người da trắng, 12 % người châu Á, 10% người Tây Ban Nha hoặc Bồ Đào Nha và 0% người da đen.

Miếng dán granisetron được dán từ 24 giờ đến 48 giờ trước khi liều đầu tiên của đợt hóa trị liệu, và được giữ nguyên tại chỗ trong 7 ngày. Granisetron uống được cho hàng ngày trong suốt thời gian của đợt hóa trị liệu, 1 giờ trước mỗi liều hóa trị liệu. Hiệu quả được đánh giá từ lúc dùng liều lần đầu tiên cho đến 24 giờ sau khi bắt đầu dùng liều hóa trị của ngày cuối cùng.

Tiêu chí đánh giá chính của thử nghiệm là tỉ lệ bệnh nhân đạt được tình trạng không bị nôn và/hoặc ợ, cũng không có buồn nôn và không dùng thuốc giải cứu từ lần dùng thuốc đầu tiên cho đến 24 giờ sau khi bắt đầu dùng liều của ngày cuối cùng của đợt hóa trị liệu. Sử dụng định nghĩa này, hiệu quả của Sancuso được thiết lập là 60,2 % bệnh nhân dùng Sancuso dán ở cánh tay và 64,8 % bệnh nhân uống granisetron (độ khác biệt -4,89%; khoảng tin cậy -12,91% đến + 3,13%).

Một đánh giá việc dán miếng có hoạt chất hoặc miếng dán có giả được ở 621 bệnh nhân cho thấy rằng ít hơn 1% các miếng dán bị tróc ra trong giai đoạn 7 ngày để miếng thuốc dán tại chỗ.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

Giữ ở nhiệt độ dưới 30°C.

Nên để Sancuso trong bao bì nguyên của nó. Để tránh xa trẻ em.

THÔNG TIN CHỈ DẪN CHO BỆNH NHÂN

Tiêu hóa

Vì việc dùng granisetron có thể làm che khuất tiến triển của liệt ruột và/hoặc tình trạng căng trướng dạ dày gây ra do bệnh lý, bệnh nhân nên được hướng dẫn để báo cho bác sĩ biết nếu họ bị đau bụng hay sưng bụng.

Phản ứng da

Bệnh nhân nên được hướng dẫn để bóc bỏ miếng thuốc dán nếu họ bị phản ứng da nghiêm trọng, hoặc phản ứng da toàn thân (chẳng hạn như ban dị ứng, gồm hồng ban, ban dát, ban sẩn hoặc ngứa).

Khi bóc bỏ miếng thuốc dán, bệnh nhân nên gỡ bỏ nó một cách nhẹ nhàng.

Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời

Granisetron có thể bị giảm chất lượng bởi ánh sáng mặt trời trực tiếp hoặc tiếp xúc đèn cực tím. Ngoài ra, 1 nghiên cứu *in vitro* dùng tế bào buồng trứng chuột hamster cho rằng granisetron có khả năng gây độc khi tiếp xúc với ánh sáng (xem phần 12.2).

Phải dặn bệnh nhân che phủ vị trí đặt miếng thuốc dán, chẳng hạn bằng quần áo, nếu có nguy cơ tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc đèn cực tím trong suốt thời gian dùng miếng thuốc dán và cho tới 10 ngày sau khi bóc bỏ miếng thuốc dán.

SẢN XUẤT BỞI

Aveva Drug Delivery Systems Inc.,
Miramar
FL 33025
USA



Thuốc chỉ được kê toa.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

NGÀY KIỂM LẠI BẢN THÔNG TIN NÀY

19 tháng 03 năm 2012



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

