正面

欣克吐® 靜脈注射液1毫克/毫升
Kytron® I.V. Injection 1 mg/ml

衛署藥製字第 G-9657 048809號

【藥品描述】
主成份：Granisetron HCl
安瓿每毫升含有相當於 1 毫克granisetron的量或每3毫升含有相當於3毫克granisetron的量。賦形劑含有Sodium Chloride, Citric Acid Monohydrate, Sodium Hydroxide, Water for Injection。

【適應症】
預防及治療抗腫瘤化學療法引起的噁心、嘔吐。治療抗腫瘤放射線療法引起的噁心、嘔吐。預防全身性及半身性抗腫瘤放射線療法引起之噁心、嘔吐（ Total body Irradiation及Hemibody Irradiation）。治療手術後引起的噁心、嘔吐。

【用法用量】靜脈給予
1. 標準劑量
抗腫瘤化學療法引起的噁心及嘔吐
成人
預防－Granisetron 之單一劑量爲1至3毫克（體重每公斤10至40微克），應於抗腫瘤化學療法開始前給予，給予方式應爲慢速靜脈注射（時間需大於30秒）或稀釋於20至 50毫升輸注液中，以靜脈輸注方式給予，輸注時間需大於5分鐘。
治療－Granisetron 之單一劑量爲1至3毫克（體重每公斤10至40微克），給予方式應爲慢速靜脈輸注（時間需大於30秒）或稀釋於20至50毫升輸注液中，以靜脈輸注方式給予，輸注時間需大於 5 分鐘。若有追加的治療劑量，必須與前一次劑量間隔至少10分鐘以上，才可給予。Granisetron 之最高給予劑量爲24小時內不能超過9毫克。
兒童
預防－ Granisetron 之單一劑量爲體重每公斤10至40微克（最多至 3 毫克），應於抗腫瘤化學療法開始前給予，給予方式應爲稀釋於10至30毫升輸注液中，以靜脈輸注方式給予，輸注時間需大於 5 分鐘。若需要的話，於24小時內，可給予一次追加劑量。追加劑量，必須與起始劑量間隔至少10分鐘以上，才可給予。
抗腫瘤放射線療法引起的噁心及嘔吐
成人
預防－Granisetron 之單一劑量爲1至3毫克（體重每公斤10至40微克），應於抗腫瘤放射線療法開始前給予，給予方式應爲慢速靜脈注射（時間需大於30秒）或稀釋於20至50毫升輸注液中，以靜脈輸注方式給予，輸注時間需大於5分鐘。
治療－使用劑量與預防性療法一樣。若有需要，可以追加治療劑量，追加治療劑量時必須與前一次劑量間隔至少10分鐘以上，才可給予。 Granisetron 之最高給予劑量爲24小時內不能超過9毫克。
兒童
關於 Granisetron 用於兒童，預防及治療抗腫瘤放射線療法引起的噁心及嘔吐之用法用量，目前尚無足夠的建議資料。
手術後的噁心及嘔吐
成人
治療－Granisetron之單一劑量爲1毫克（體重每公斤10微克），給予方式應爲慢速靜脈注射（時間需大於30秒）。於病患進行手術麻醉期間， Granisetron 之最高給予劑量爲一天內靜脈注射3毫克。
兒童
關於Granisetron 用於兒童，預防及治療手術後的噁心及嘔吐之用法用量，目前尚無足夠的建議資料。
2. 特殊劑量指示
老年人：無特殊劑量指示。
腎功能不全：無特殊劑量指示。
肝功能不全：無特殊劑量指示。

【禁忌】
Granisetron禁用於對Granisetron或對Granisetron賦型劑過敏的病患。

【特殊警語與特殊注意事項】
Granisetron可能會降低腸的蠕動性，故有亞急性腸阻塞症狀之病患，於使用Granisetron後需嚴密監測。
血清素症候群：5-HT3受體拮抗劑曾有發生血清素症候群的案例報告，大多數報告與併用血清素作用藥物相關 (例如：選擇性血清素回收抑制劑「 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)」、血清素與正腎上腺素回收抑制劑「serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)」、單胺氧化酶抑制劑「monoamine oxidase inhibitors」、mirtazapine、fentanyl、lithium、tramadol及靜脈注射甲基藍「 methylene blue 」)。其中包含死亡案例。單獨使用5-HT3受體拮抗劑過量亦曾有發生血清素症候群的案例報告。與使用5-HT3受體拮抗劑相關之血清素症候群案例報告多數發生於恢復室或輸液中心。血清素症候群相關症狀可能包括下列徵兆及症狀之組合：精神狀態改變 (如：情緒激動、幻覺、譫妄及昏迷)、自律神經失調 (如：心搏過速、血壓不穩、頭暈、發汗、潮紅、體溫過高)、神經肌肉症狀 (如：顫抖、僵直、肌陣攣、反射亢進、不協調) 、癲癇發作，可能伴隨胃腸道症狀 (如：噁心、嘔吐、腹瀉)。病患應被監測是否發生血清素症候群，特別是併用本品及其他血清素作用藥物時。若發生血清素症候群之症狀，應立即停藥並給予支持性治療。病患應被告知血清素症候群之風險，特別是當本品與其他血清素作用藥物併用時。

【交互作用】(依文獻記載)
於嚙齒類試驗中得知，Granisetron不會誘發或抑制 cytochrome P_{450} 之代謝酵素系統。而於體外研究中得知，Granisetron不會抑制任一已被充分定性分類的P_{450}亞型之活性。
於人體內，肝酵素受phenobarbital 誘導造成靜脈注射Granisetron之總清除率增加將近四分之一。於人體體外微粒體試驗中得知，ketoconazole會抑制Granisetron之環氧化作用。然而，這些和Granisetron 藥物動力學和藥物效力學有關的改變，已證實其無臨床重大影響。
Granisetron與醫師常會處方與抗嘔吐製劑併用的藥物，如：benzodiazepines、neuropleptics及抗潰瘍藥物併用於人體內是安全的。此外，Granisetron 和致嘔吐的癌症化學治療劑之間沒有顯而易見的交互作用。
雖無針對麻醉患者進行交互作用的研究，但是Granisetron已安全地與麻醉劑或止痛劑併用。此外， cytochrome P_{450}之亞型3A4（其與一些麻醉性止痛劑代謝有關）不受Granisetron的影響。

【懷孕與哺乳】
於大鼠中，Granisetron 對生殖表現、生育力及分娩前後發展無重大影響。於大鼠或兔中，無觀察到致畸胎的影響。
目前尚無懷孕婦女的試驗，故尚未知Granisetron 是否會被分泌於人體乳汁中。只有當對母親之潛在益處大於對胎兒及授乳嬰兒之潛在危險的前提下，才可於懷孕及哺乳期間使用Granisetron。

【對於駕駛能力及操作機械能力之影響】
於健康人體中，靜脈注射任一劑量 Granisetron（最高至 200微克/公斤）之後，其休息時之腦電圖或精神測試之表現，皆無臨床相關影響。目前尚無資料可知Granisetron對於駕駛能力及操作機械能力之影響。

反面

【副作用】
1.臨床試驗經驗(依文獻記載)
於人體試驗中已知 Granisetron 之耐受性良好，與此類藥之其他藥品一樣，其副作用爲頭痛、便秘。極少數案例有過敏症反應，包括紅疹及全身性過敏反應。也有案例發生肝胺基轉移酶上升，其上升頻率與接受類似藥物的病患相似。
2.上市後經驗
超過4百萬病患之上市後經驗與臨床試驗之安全資料一致。

【過量】
Granisetron沒有專一解毒劑。若 Granisetron 使用過量，應給予症狀治療。曾報導單次注射劑量達38.5 毫克Granisetron - hydrochloride 之過量，其症狀爲無或只有輕微頭痛。

【藥理性質及作用】依文獻記載
1.藥效學性質
(1)作用機轉
5- HT3 型的血清素受體位於迷走神經末端及後咽囊區域的化學接受感應區中心。在化學療法引起之嘔吐期間，由黏膜腸親鉻細胞釋放的血清素，會刺激 5- HT3 受體。這會刺激迷走神經的傳導釋放，包括嘔吐。
Granisetron是有效止吐劑及高選擇性拮抗5-HT3受體。由放射性配合體研究顯示Granisetron 對其他型受體，包括5-HT及多巴胺D2結合位置的親和力是可忽視的。
(2)療效/臨床試驗
化學療法引起之噁心及嘔吐
顯示靜脈注射Granisetron可以預防成人及2至16歲孩童之化學療法引起的噁心及嘔吐。
手術後之噁心及嘔吐
顯示靜脈給予Granisetron 可以有效地治療成人之手術後引起的噁心及嘔吐。關於孩童之有效性尚未建立於有控制的臨床試驗中。
2.藥物動力學性質
(1)分佈
Granisetron廣泛分佈於體內，其平均分佈體積約3升/公斤，血漿蛋白結合率約爲65%。
(2)代謝
經由N-去甲基化、芳香環氧化反應之後再進行結合反應之生化轉換途徑進行代謝。於體外肝微粒體試驗中顯示Granisetron之主要代謝途徑被ketoconazole所抑制，此顯示代謝反應由 cytochrome P450 3A 亞型所調節。
(3)排除
廓清作用主要藉由肝臟代謝進行。約有12%之投予劑量以原型 Granisetron 而投與劑量之47%則以代謝產物之型態由尿液排除，其餘部分則以代謝物型態由糞便排除。經靜脈投予途徑下，病患之平均血漿半衰期約爲 9小時，但依個體不同有廣泛變化性。
在靜脈注射劑量高至4 倍臨床建議劑量時，靜脈投予Granisetron之藥物動力學結果與線性藥物動力學之間無顯著偏差。於一項健康男性自願者之試驗結果顯示，肌肉注射3毫克Granisetron之全身性傳遞較 5分鐘靜脈注射慢（從較低 C max及較晚T max顯示）。
其他方面，當以這兩種不同投予途徑給予時，Granisetron之藥物動力學是幾乎沒有區別的。
(4)特殊族群之藥物動力學性質
腎衰竭：於嚴重腎衰竭病患之資料顯示，靜脈給予單一劑量後之藥物動力學參數大致和正常人相似。
肝功能不全：腫瘤肝病變引起之肝功能不全病患中，一個靜脈給予劑量之總血漿清除率與無肝病變之病患比較，僅爲一半。儘管有這些變化，對此類病患沒有調整劑量的必要。
老人：老人病患接受單一靜脈給予劑量後，藥物動力學參數皆在非老人病患數值範圍內。
兒童：兒童接受單一靜脈給予劑量後且當相對應的參數（分佈體積、總血漿清除率）以體重作常態校正時，其藥物動力學與成人相似。
(5)臨床前安全性資料
於哺乳類或非哺乳類及體內或體外測試系統中得知，Granisetron沒有致遺傳突變，而且，Granisetron沒有基因毒性，因爲沒有不正常時程DNA合成的出現。

【藥劑特性】依文獻記載
1.不相容性
濃度爲10-60微克/毫升之Granisetron及濃度爲80-480微克/毫升dexamethasone phosphate，溶於0.9%氯化鈉或5%葡萄糖靜脈輸注溶液中，其混合是相容的。
2.安定性
超過包裝上所標示的有效期限（EXP）之藥品不應該使用。
見外盒之儲存事項。
3.特殊事項
濃度爲10-60微克/毫升之Granisetron及濃度爲80-480微克/毫升dexamethasone phosphate，溶於0.9%氯化鈉或5%葡萄糖靜脈輸注溶液中，其混合是相容的。
此混合液保存期限爲24小時。
(1)儲存之特殊注意事項
安瓿：避光。請勿冷藏。
(2)使用、處理及丟棄指示
靜脈輸注之準備
供成人使用：適當的劑量需以下列任一輸注液：
0.9%氯化鈉B.P.、0.18%氯化鈉、4%葡萄糖注射液B.P.、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及mannitol，稀釋成容積20至50毫升。
供兒童使用：適當的劑量須以下列任一輸注液：
0.9%氯化鈉B.P.、0.18%氯化鈉、4%葡萄糖注射液B.P.、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及mannitol，稀釋成容積10至30毫升。
於室溫下，Granisetron在下列任一輸注液：
0.9%氯化鈉B.P.、0.18%氯化鈉、4%葡萄糖注射液B.P.、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及mannitol中，可維持安定性至少 24小時。

【包裝】
安瓿：1 mg/ml、3 mg/ 3ml, 100支以下盒裝。

本藥品請置於兒童無法取得的地方。
本藥須由醫師處方使用。

【效期】
請參考外盒標示。

【委託者】
友華生技醫藥股份有限公司
台北市復興南路一段368號7樓

【製造廠】
聯亞藥業股份有限公司新竹廠
新竹縣湖口鄉光復北路45號

L428-02