# 賜安特® 膜衣錠 2 毫克
# Setron® F.C. Tablets 2 mg

衛部藥製字第 060159 號　　G.M.P.:G－13213

**【治療/藥理分類】**

止吐劑，血清素(5-$HT_3$)拮抗劑。

**【主成分】**

Granisetron HCl

每錠含有相當於 2 毫克 granisetron 的量。

**【賦形劑】**

Lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、sodium starch glycolate、polysorbate 80、magnesium stearate、hydroxypropyl methylcellulose、polyethylene glycol、titanium dioxide。

**【適應症】本藥須由醫師處方使用**

預防及治療抗腫瘤化學療法與抗腫瘤放射線療法引起的噁心、嘔吐。

**【用法用量】**

***抗腫瘤化學療法引起的噁心及嘔吐***

**成人**

預防:化學療法治療期，2 毫克一天一次。第一次給藥需在治療前一小時內給予。

***抗腫瘤放射線療法引起的噁心及嘔吐***

**成人**

伴隨著抗腫瘤放射線療法，一次服用 2 毫克，一天一次，最多持續至一週。Granisetron HCl 第一次給藥劑量應於抗腫瘤放射線療法開始之前一小時內給予。

**【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。

目前尚未證實有關 granisetron 錠劑使用於兒童之療效與安全性。

【禁忌】依文獻記載

本藥品禁用於已知對 **granisetron HCl** 或所含之任何賦型劑過敏的病患。

【警語及注意事項】依文獻記載

**Granisetron HCl** 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 HCl** 後須嚴密監測。

如同其他 **5-$HT_3$** 拮抗劑，使用 **granisetron HCl** 有心電圖**(ECG)**變異的案例被報導包括 **QT** 延長。使用 **granisetron HCl** 而產生的心電圖變異為輕微且一般無臨床上的意義，特別是沒有導致心律不整的證據。然而，先前已有心律不整或心臟傳導異常的病人，可能會產生後遺症。因此，有併發心臟疾病、在接受有毒害心臟的化學治療及/或有併發電解質異常的病人須小心使用。 曾有 **5-$HT_3$** 拮抗劑之間發生交叉過敏反應的報告。

患有罕見遺傳疾病，如半乳糖不耐症，乳糖酶缺乏症及葡萄糖-半乳糖吸收不良之患者，建議不要使用 **graniestron HCl** 膜衣錠。

血清素症候群：**5-$HT_3$** 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 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-$HT_3$** 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-$HT_3$** 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。

【藥品交互作用】依文獻記載

於嚙齒類試驗中得知，**granisetron HCl** 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 HCl** 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 HCl** 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 HCl** 之環氧化作用。然而，這些和 **granisetron HCl** 藥物動力學及藥物效力學有關的改變，已證實其無臨床影響。

**Granisetron HCl** 與醫師常會處方與抗嘔吐製劑併用的藥物，如**:benzodiazepines**、**neuroleptics** 及抗潰瘍藥物併用於人體內是安全的。此外，**granisetron HCl** 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 HCl** 已安全地與常用的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 HCl** 的影響。

如同其他 **5-$HT_3$** 拮抗劑，使用 **granisetron HCl** 有心電圖**(ECG)**變異的案例被報導，包括 **QT** 延長。 使用 **granisetron HCl** 而產生的心電圖變異為輕微且一般無臨床上的意義，特別是沒有導致心律不 整的證據。然而，對於已知服用藥物後會使 **QT** 間隔延長和/或有心律不整的病人，可能會產生後遺症。

如同其他 **5-$HT_3$** 拮抗劑，曾有患者併用 **granisetron HCl** 與其他血清素作用藥物**(serotonergic drugs)** 時出現血清素症候群的報告**(**包含精神狀態改變、自律神經功能障礙及神經肌肉異常**)**。臨床上如需併用 **granisetron HCl** 與其他血清素作用藥物，建議應妥善觀察病患反應**(**見警語及注意事項**)**。

【懷孕與哺乳】依文獻記載

目前尚無懷孕婦女的試驗，故尚未知 **granisetron HCl** 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受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 HCl (**見臨床前安全性資料**)** 。

【對於駕駛能力及操作機械能力之影響】依文獻記載

於健康人體中，靜脈注射任一劑量 **granisetron HCl (**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 HCl** 對於駕駛能力及操作機械能力之影響。

【臨床試驗不良反應】依文獻記載

安全性資料摘要

**Granisetron HCl** 最常見的不良反應報告為暫時性之頭痛與便秘。此外，也曾有**granisetron HCl** 引起心電圖變化的報告，包括 **QT** 間期延長**(**見 警語及注意事項 和與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用**)** 。

臨床試驗與上市後資料中與**granisetron HCl**相關之不良反應列於下表。

發生頻率之表示方式如下：極常見 **(≥ 1/10)**、常見 **(≥ 1/100** 到 **<1/10)**、不常見 **(≥ 1/1,000** 到**<1/100)**、罕見 **(≥ 1/10,000** 到**< 1/1,000)** 和極罕見 **(<1/10,000)**。

表一 不良反應表列

| | |
|---|---|
| 免疫系統異常 | |
| 不常見 | 過敏反應，如全身性過敏反應、蕁麻疹 |
| 神經系統異常 | |
| 極常見 | 頭痛 |
| 不常見 | 血清素症候群 |
| 心臟異常 | |
| 不常見 | QT 間期延長 |
| 胃腸道異常 | |
| 極常見 | 便祕 |
| 肝膽異常 | |
| 常見 | 肝臟轉胺酶升高* |
| 皮膚及皮下組織異常 | |
| 不常見 | 皮疹 |

*病人接受比較藥物治療時有相似的發生率

**於人體試驗中已知granisetron HCl 之耐受性良好，與此類藥之其他藥品一樣，其副作用為頭痛及便秘。少數案例有過敏症反應，包括紅疹及過敏反應。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。**

**如同其他5-HT$_3$拮抗劑，使用granisetron HCl 有心電圖(ECG)變異的案例被報導，包括 QT 延長。使用granisetron HCl 而產生的心電圖變異為輕微且一般無臨床上的意義，特別是沒有導致心律不整的證據。(見 警語及注意事項 和 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)**

**如同其他 5-HT$_3$ 拮抗劑，曾有患者併用granisetron HCl與其他血清素作用藥物(serotonergic drugs) 時出現血清素症候群的報告(包含精神狀態改變、自律神經功能障礙及神經肌肉異常)。臨床上如需併用 granisetron HCl 與其他血清素作用藥物，建議應妥善觀察病患反應。(見 警語及注意事項 和 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)**

***【上市後不良反應經驗】依文獻記載***

**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。**

**關於心電圖的變異，見臨床試驗不良反應。**

**關於血清素症候群，見臨床試驗不良反應。**

**【過量】依文獻記載**

**Granisetron HCl 沒有專一的解毒劑。若granisetron HCl 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 HCl 之過量，其症狀為無或只有輕微頭痛。**

***【藥效學性質】依文獻記載***

**作用機轉**

5-HT$_3$ 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-HT$_3$ 受體。這會刺激迷走神經的傳導釋放，包括嘔吐。

Granisetron HCl 是有效止吐劑及高選擇性拮抗5-HT$_3$受體。由放射性配合體結合研究顯示granisetron HCl 對其他型受體，包括 5-HT 及多巴胺D$_2$ 結合位置的親和力是可忽視的。

**療效/臨床試驗**

***化學療法引起之噁心及嘔吐 (CINV)***

已顯示口服granisetron HCl 可以預防成人因化學療法引起的噁心及嘔吐。

目前無足夠的資訊對兒童患者使用口服granisetron HCl 預防或治療 CINV 作出建議。

***放射線療法引起之噁心及嘔吐 (RINV)***

已顯示口服granisetron HCl 可以有效地預防成人之全身或分段腹部放射療法引起的噁心及嘔吐。關於孩童之有效性尚未建立於有控制的臨床試驗中。

***藥物動力學性質***

**吸收**

雖然 granisetron HCl 口服身體可用率經首度代謝後，大約會降至 60%，但 granisetron HCl 之吸收是快速且完全地。Granisetron HCl 之口服身體可用率，一般來說，不受食物影響。

**分佈**

Granisetron HCl 廣泛分佈於體內，其平均分佈體積約為 3 升/公斤，血漿蛋白結合率約為 65%。

**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 HCl 之主要代謝途徑被 ketoconazole 所抑制，此顯示代謝反應由 cytochrome P$_{450}$ 3A 亞型所調節。

**排除**

廓清作用主要藉由肝臟代謝進行。平均有 12%之投予劑量以原形 granisetron HCl 而 47%之投與劑量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。經口服及靜脈投予途徑下，病患之平均血漿半衰期約為 9 小時，但依個體不同有廣泛變化性。

在口服劑量高至 2.5 倍臨床建議劑量及靜脈注射劑量高至 4 倍臨床建議劑量時，口服及靜脈投予 granisetron HCl 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 HCl 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 HCl 之藥物動力學是幾乎沒有區別的。

**特殊族群之藥物動力學**

***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，僅為一半。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。

**臨床前安全性資料**

根據傳統的安全性藥理學研究、重覆投藥毒性試驗、生殖毒性試驗與基因毒性試驗等臨床前研究資料顯示對人類無特殊風險。致癌性試驗中，在投予建議之人類劑量下，並未發現對人類具有特殊風險。然而，使用更高劑量與長期使用的致癌性風險仍無法排除。

突變性

於哺乳類或非哺乳類及體內或體外測試系統中得知，granisetron HCl 沒有致遺傳突變，而且，granisetron HCl 沒有基因毒性，因為沒有不正常時程 DNA 合成的出現。

致癌性

在致癌性試驗中，給予大鼠及小鼠終生(約 2 年)口服臨床劑量 25 倍之 granisetron HCl 時，沒有不良發現。當給予更高劑量時，granisetron HCl 會誘發大鼠肝臟的細胞增生，及大鼠和小鼠的肝細胞腫瘤。

生育力損害

於大鼠身上，granisetron HCl 對於生殖能力、繁殖力或出生前後的發展並未發現不良影響。

致畸胎性

在大鼠或兔子身上沒有觀察到致畸胎性。

**【藥劑特性】依文獻記載**

超過包裝上所標示的有效期限(EXP)之藥品不應該使用。

***儲存之特殊注意事項***

膜衣錠：請勿儲存於超過 30℃ 的環境下。

**【包裝】**

PVC/AL 鋁箔盒裝。

30 粒 HDPE 塑膠瓶裝。

南光化學製藥股份有限公司
台灣．台南市新化區中山路1001號、1001-1號
TEL:886-6-5984121(代表) FAX:886-6-5981845