

康您適強[®] 膜衣錠1毫克

Kytril[®] 1 mg F.C. Tablets

康您適強[®]

Kytril[®] 3 mg in 3 ml

Gransetron

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

止吐劑，血清素（5HT3）拮抗劑。

1.2 劑型

Kytril[®]之劑型有膜衣錠及安瓿裝注射劑。

1.3 成分與含量組成

主成分：gransetron HCL

膜衣錠每錠含有相當於1毫克gransetron的量。

賦形劑：lactose monohydrate, hypromellose, sodium starch glycolate, cellulose microcrystalline, magnesium streate, Opadry YS-1-18027-A。

安瓿裝注射劑每毫升含有相當於1毫克gransetron的量或每3毫升含有相當於3毫克gransetron的量。

賦形劑：sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injection。

2. 臨床特性

2.1 適應症

膜衣錠：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。

注射劑：預防及治療抗腫瘤化學療法引起的噁心、嘔吐及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的噁心、嘔吐。治療手術後引起的噁心、嘔吐。

2.2 用法用量

標準劑量

抗腫瘤化學療法引起的噁心及嘔吐

成人

口服錠劑：

預防：化學療法治療期，1毫克一天二次或2毫克一天一次。第一次給藥需在治療前一小時內給予。

靜脈給予：

預防：Kytril[®]之單一劑量為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，給予方式應為慢速靜脈注射（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：Kytril[®]之單一劑量為1至3毫克（體重每公斤10至40微克），給予方式應為慢速靜脈注射（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。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。Kytril[®]之最高給予劑量為24小時內不能超過9毫克。

兒童

靜脈給予：

預防：Kytril[®]之單一劑量為體重每公斤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，給予方式應為稀釋於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

口服錠劑：

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。Kytril[®]之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。

靜脈給予：

預防：Kytril[®]之單一劑量為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，給予方式應為慢速靜脈注射（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。Kytril[®]之最高給予劑量為24小時內不能超過9毫克。

兒童

關於Kytril[®]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

靜脈給予：

治療：Kytril[®]之單一劑量為1毫克（體重每公斤10微克），給予方式應為慢速靜脈注射（時間需大於30秒）。病患進行手術麻醉期間，Kytril[®]之最高給予劑量為一天內靜脈注射3毫克。

兒童

關於Kytril[®]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。

2.2.1 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。

2.3 禁忌

Kytril[®]禁用於已知對gransetron或對Kytril[®]所含之任何賦形劑過敏的病患。Kytril[®]錠劑含乳糖。

2.4 警語及注意事項

2.4.1 一般

Kytril[®]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Kytril[®]後需嚴密監測。

如同其他5-HT₃拮抗劑，使用Kytril[®]有心電圖（ECG）變異的案例被報導，包括QT延長。使用Kytril[®]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-HT₃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Kytril[®]膜衣錠。

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：心悸過速、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、肌陣孛、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。

2.4.2 駕駛及機械操作能力

於健康人體中，靜脈注射Kytril[®]任一測試劑量（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Kytril[®]對於駕駛能力及操作機械能力之影響。

2.4.3 與其他藥品間交互作用以及其他形式的交互作用

於啞齒類試驗中得知，Kytril[®]不會誘發或抑制cytochrome P₄₅₀-代謝酵素系統。而於體外研究中得知，Kytril[®]不會拮制任一已被充分定性分類的P₄₅₀亞型之活性。

於人體內，肝酵素受phenobarbital誘導造成靜脈注射Kytril[®]之總血漿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Kytril[®]之環氧化作用。然而，這些和gransetron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。

Kytril[®]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，Kytril[®]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Kytril[®]已安全地與常用的麻醉劑或止痛劑併用。此外，cytochrome P₄₅₀-亞型3A4（其與一些麻醉性止痛劑代謝有關）不受Kytril[®]的影響。

如同其他5-HT₃拮抗劑，使用Kytril[®]有心電圖（ECG）變異的案例被報導，包括QT延長。使用Kytril[®]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-HT₃拮抗劑，曾有患者併用Kytril[®]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）。臨床如需併用gransetron與其他血清素作用藥物，建議應妥善觀察病患反應。（見2.4.1警語及注意事項，一般）。

2.5 特殊族群

2.5.1 懷孕

目前尚無懷孕婦女的試驗，故尚未知gransetron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Kytril[®]（見3.3臨床前安全性資料）。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

安全性資料摘要

Kytril[®]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Kytril[®]引起心電圖變化的報告，包括QT間期延長。（見2.4.1與2.4.3）臨床試驗與上市後資料中與Kytril[®]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	便秘
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Kytril[®]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，其發生頻率與接受對照藥物的病患相似。

如同其他5-HT₃拮抗劑，使用Kytril[®]有心電圖（ECG）變異的案例被報導，包括QT延長。使用Kytril[®]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2.4.1一般[警語及注意事項]和2.4.3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-HT₃拮抗劑，曾有患者併用Kytril[®]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與其他血清素作用藥物，建議應妥善觀察病患反應。（見2.4.1警語及注意事項，一般及2.4.3與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用）

2.6.2 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。
關於心電圖的變異，見2.6.1不良反應之臨床試驗。
關於血清素症候群，見2.6.1不良反應之臨床試驗。

2.7 過量

Kytril[®]沒有專一的解毒劑。若Kytril[®]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，其症狀為無或只有輕微頭痛。

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Kytril[®]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。

3.2.5 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，僅為約一半。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。

3.3 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。

3.3.1 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Kytril[®]時，沒有不良發現。當給予更高劑量時，Kytril[®]會誘發大鼠肝臟的細胞增生，及大鼠和小鼠的肝細胞腫瘤。

3.3.2 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，Kytril[®]沒有致遺傳突變，而且，Kytril[®]沒有基因毒性，因為沒有不正常時程DNA合成的出現。

3.3.3 生育力損害

於大鼠身上，Kytril[®]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。

3.3.4 致畸胎性

在大鼠或兔子身上沒有觀察到致畸胎性。

4. 藥劑特性

藥物如超過包裝上的保存期限時，應停止使用。儲存條件見外包装。

4.1 儲存

安瓿裝注射劑：避光。請勿儲存於超過30°C的環境下。
錠劑：請勿儲存於超過30°C的環境下。
於室溫（25°C）下，Kytril[®]在下列任一輸液：0.9%氯化鈉、0.18%氯化鈉混合4%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及甘露醇（mannitol），稀釋成容積20至50毫升。
於室溫（25°C）下，Kytril[®]在下列任一輸液：0.9%氯化鈉、0.18%氯化鈉混合4%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及甘露醇（mannitol），稀釋成容積10至30毫升。
以微生物學觀點來看，產品稀釋後應立即使用。若未立即使用，使用期間的儲存時間和使用前的儲存條件是使用者的責任，通常存放在2-8°C下最好不要超過24小時，除非稀釋步驟是在控制良好且確效過之無菌狀況下進行。

4.2 使用、處理及丟棄指示

靜脈輸注之準備
供成人使用：適當的劑量須以下列任一輸液：0.9%氯化鈉B.P.、0.18%氯化鈉混合4%葡萄糖注射液B.P.、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及甘露醇（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液：0.9%氯化鈉B.P.、0.18%氯化鈉混合4%葡萄糖注射液B.P.、5%葡萄糖注射液、Hartmann's溶液注射液、乳酸鈉注射液及甘露醇（mannitol），稀釋成容積10至30毫升。
以微生物學觀點來看，產品稀釋後應立即使用。若未立即使用，使用期間的儲存時間和使用前的儲存條件是使用者的責任，通常存放在2-8°C下最好不要超過24小時，除非稀釋步驟是在控制良好且確效過之無菌狀況下進行。

4.3 包裝

安瓿裝注射劑：1 mg/1 ml，3 mg/3 ml 100支以下盒裝

膜衣錠：1 mg 4-1000粒鋁箔盒裝

本藥品請置於兒童無法取得的地方

注射劑：本藥限由醫師使用
錠劑：本藥須由醫師處方使用

2013年12月
CDS 3.0_2015年5月TFDA request
06.15-KTY-3B01

膜衣錠 衛署藥輸字第022016號

製造廠：Roche S. p. A
廠址：Via Morelli 2, Segrate (MI), Italy
分包裝廠：Ivers-Lee AG
廠址：Kirchbergstrasse 160, CH-3400 Burgdorf, Switzerland

安瓿裝注射劑 衛署藥輸字第019955號

製造廠：Cenexi SAS
廠址：52, Rue Marcel et Jacques Gaucher 94120 Fontenay-sous-Bois, France

委託包裝廠(貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司
廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號
國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.
地址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
藥商：羅氏大藥廠股份有限公司
地址：台北市民生東路3段134號9樓
電話：(02) 27153111

“康您適強”和“Kytril”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。