

카이트릴® 주

Roche

(염산 그라니세트론)
항구토제 / 전문의약품 / 분류번호 : 235

작용·특성

그라니세트론은 선택적 5-hydroxytryptamine(5-HT₃) receptor 길항제로서 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT₂와 같은 다른 Serotonin receptor나 α₁-, α₂- 또는 β-adrenoreceptor, 그리고 dopamine-D₂, histamine-H₁, benzodiazepine, picrotoxin, opioid receptor에 대해서는 거의 친화성이 없습니다. serotonin receptor 중 5-HT₃receptor는 말초신경부의 미주신경말단과 중추신경부의 chemoreceptor trigger zone에 분포하고 있습니다. 화학요법에 의해 구역, 구토(Chemotherapy-Induced Nausea & Vomiting ; CINV)가 유발되는 과정에서 장내교絡신화성 세포가 serotonin을 분비하여 5-HT₃ receptor를 자극하게 되고, 이로 인하여 미주신경의 구심성 분비가 촉발되어 구토가 일어납니다. 동물 실험에서 그라니세트론은 5-HT₃ receptor와 결합하여 cisplatin과 같은 구토유발성 자극약물에 의한 serotonin 분비촉진 및 이에 따른 구토를 억제하는 것으로 나타났습니다. 대다수 임상연구에서 그라니세트론은 혈압, 심박수 또는 심전도에 거의 영향을 미치지 않았고 혈장 prolactin이나 aldosterone 농도에 대한 영향의 징후도 확인된 바 없습니다. 이 약은 정상인에 대하여 50μg/kg 또는 200μg/kg을 단회 정맥정적주사하였을 때 구강-맹장 통과시간에 영향을 타나내지 않았습니 다. 경구투여의 경우 단회 또는 수회 투여시 정상인에 있어서 결장통과속도가 느려졌습니다.

약물동력학

화학요법 대상 성인 암환자 및 정상인에 대하여 이 약 40μg/kg을 단회 주입 후 얻어진 약물동태연구결과는 다음과 같습니다.

	최고혈장농도 (ng/ml)	혈장배설반감기 (h)	총 클리어런스 (L/h/kg)	분포용적 (L/h/kg)
암환자*	63.8	8.95	0.38	3.07
정상인†				
21 ~ 42세	64.3	4.91	0.79	3.04
65 ~ 81세	57.0	7.69	0.44	3.97

* 5분간 주입 † 3분간 주입

이들 연구에서는 개체간 및 개체내 변이성이 높게 나타났으며 대체로 남성에서 최고혈중농도가 높은 편이었지만 평균 AUC는 남녀 간에 차이가 없었습니다.그라니세트론의 대사과정은 N-demethylation, aromatic ring oxidation 및 conjugation으로 구성되는데 동물연구결과 일부 대사체들도 5-HT₃ receptor 길항작용이 있는 것으로 추정되고 있습니다. 클리어런스는 주로 간대사에 의합니다. 정상인에 있어서 투여량의 약 12%가 48시간 이내에 요중 미변체로 배설됩니다. 나머지는 대사로 요중 49%, 대변 중 34%가 배설됩니다. in vitro 간 마이크로솜 연구결과 그라니세트론의 주 대사경로가 ketoconazole에 의해 저해되었는데, 이는 cytochrome P-450 3A 아계열에 의해 대사됨을 시사합니다. 혈장단백결합율은 약 65%로 그라니세트론은 혈장과 적혈구 중에 자유롭게 분포합니다. 고려자 : 이 약 40μg/kg을 단회 정맥주사시 정상 고려자군의 약물동태계수 분포는 대체로 정상 청년층에서 얻어진 값과 비슷하였는데 평균 클리어런스가 낮고, 반감기가 길게 나타났습니다. 소아 : 소아 암환자(2~16세)를 대상으로 한 약물동태연구에서 이 약 40μg/kg을 단회 정맥주사한 결과, 분포용적 및 총 클리어런스가 연령증가에 따라 함께 상승하였습니다. 최고혈장농도 및 혈장배설반감기에 있어서는 연령과의 상관관계가 관찰되지 않았습니다. 분포용적 및 총 클리어런스를 체중으로 보정시 그라니세트론의 약물동태는 소아와 성인 암환자에서 비슷합니다. 신부전 : 이 약 40μg/kg을 단회 정맥주사한 중증 신부전환자에서 그라니세트론의 총 클리어런스에 영향이 미치지 않았습니다. 간장애 : 간암, 간전이 등으로 인한 간장애 환자를 대상으로 실시한 약물동태연구에서 총 클리어런스가 정상 간기능 보유 환자에 비해 거의 절반으로 나타났습니다. 약물동태계수의 광범위한 가변성 및 양호한 내약성을 감안할 때 간기능 장애가 의심되는 환자에 대해 용량을 조절할 필요가 없습니다.

원료약품의 분량

• 카이트릴주(1밀리그램/1밀리리터) : 이 약 1mL 중
주성분 : 염산 그라니세트론 (EP) 1.12mg
(그라니세트론으로서 1.0mg)

성상

무색투명한 앰플에 든 무색투명한 주사액

효능·효과

1. 성인 : 화학요법, 방사선요법에 의해 유발되는 구역 및 구토, 수술 후의 구역 및 구토
2. 소아 : 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토

용법·용량

이 약은 정맥내 주입에 의해서만 투여해야 한다.

1. 성인
 - 1) 화학요법, 방사선요법에 의해 유발되는 구역 및 구토
 - 용법
정맥내 주입용액의 조제시에는 앰플로부터 이 약 3mL(3mg)를 취하여 아래의 주입용액에 희석하여 전체용량이 20~50mL 또는 15mL가 되도록 한다. 다른 희석제를 사용해서는 안된다.

~ 20~50mL로 희석할 경우 : 0.9% w/v 염화나트륨 주사액 0.18% w/v 염화나트륨 + 4.0% w/v포도당 주사액 : 5% w/v 포도당 주사액 : 하트만 주사액 : 젯산나트륨(sodium lactate)주사액 ; 10%w/v 만니톨 주사액
~ 15mL로 희석할 경우 : 0.9% w/v 염화나트륨 주사액

• 용량 (1회 투여용량 40μg/kg)
보통 이 약 3mg을 20~50mL의 주입용액에 희석하여 5분 이상에 걸쳐 투여하거나 15mL의 주입용액에 희석하여 정맥내 Bolus 투여(30초 이상) 한다. 이 약의 1회 투여로 구역과 구토가 억제 되나 추가로 24시간 이내에 3mg씩 2회까지 최소한 10분 간격으로 더 투여할 수 있다.

- 1일 최대용량
24시간 내에 이 약 3mg씩을 3회까지 투여할 수 있다.
24시간 동안의 투여총량이 9mg을 초과해서는 안된다.
- 2) 수술 후의 구역 및 구토
• 이 약 1mL(1mg)를 0.9% w/v 염화나트륨 주사액에 희석하여 전체용량이 5mL가 되도록 한 다음(다른 희석제를 사용해서는 안 된다), 서서히(30초 이상) 정맥투여한다.
• 1일 최대용량 : 24시간 이내에 이 약을 2mL(2mg)까지 투여할 수 있다.

2. 소아
 - 1) 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토
 - 용법
40μg/kg 용량을 조제하기 위해 앰플로부터 이 약 적정량을 취하여 주입용액(성인의 용법 참조)에 희석하여 전체용량이 10~30mL가 되게 한다.
• 용량(1회 투여용량 40μg/kg)
1회 용량 40μg/kg(최대 3mg)을 10~30mL의 주입용액에 희석하여 5분 이상에 걸쳐 투여한다.
이 약의 1회 투여로 구역과 구토가 억제되나 추가로 24시간내에 40μg/kg(최대 3mg)을 1회 더 투여할 수 있다. 처음 주입 후 최소한 10분 이상 경과한 후에 추가용량을 투여해야 한다.
 - 2) 소아의 수술 후 구역, 구토에 대하여 이 약을 적용한 예가 없으므로, 투여하지 않는 것이 바람직하다.

3. 고려자 : 별도의 용법·용량의 설정은 필요치 않다.

4. 신장애 및 간장애 환자 : 별도의 용법·용량의 설정은 필요치 않다.

사용상의 주의사항

1. 경고
앰플 주사제는 용기 절단 시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용 시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단하여 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용 시에는 각별히 주의할 것

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 및 이 약과 관련된 물질에 의하여 과민반응을 나타내는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 1) 이 약은 하부 장운동을 억제시킬 수 있으므로, 이급성의 장폐색의 징후가 있는 환자의 경우에는 투여 후에 주의깊게 관찰해야 한다.
 - 2) 다른 5-HT₃ 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 증대한 임상적 결과로 이어질 수 있다. 그러므로 심장관련 동반질환, 심장독성 화학요법 및/또는 전해질 이상을 수반하는 환자는 주의해야 한다.

4. 이상반응
 - 1) 임상시험에서 이 약은 일반적으로 내약성이 양호하였으며 의식상태에 유해효과를 나타낸다는 증거는 발견되지 않았다.
 - 2) 이 계열에 속하는 다른 약물에서 보고된 바와 같이 두통과 변비가 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응이나 대부분의 경우 경미하거나 중등도였다.
 - 3) 임상시험에서 간 transaminase치의 일과성 증가가 관찰되었으나 정상범위내였다.
 - 4) 아주 드물게 과민성 반응(때로는 중증의 반응(예 : 아나필락시스)) 및 경미한 피부발적을 포함한 기타 알레르기 반응이 보고 된 바 있다.
 - 5) 다른 5-HT₃ 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였

고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다.

6) 2년간의 발암성 시험자료에 의하면 암수의 마우스와 랫트에게 이 약 50mg/kg을 투여했을 때(랫트는 59주째에 1일 25mg/kg로 감량) 간세포암종 및 선종의 증가가 나타났다. 간세포신생물의 증가는 5mg/kg을 투여한 수컷의 랫트에서도 관찰되었다. 양자 모두 저용량투여군(1mg/kg)에서는 약물에 의한 간세포신생물의 형성이 관찰되지 않았다.

7) 수종의 in vivo 및 in vitro 시험결과 포유동물세포에 대해 유전자 독성을 나타내지 않는다.

8) 국내 시판 후 조사결과(조사종례수 : 주사제:3,006명, 정제:609명) 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 설사, 구역, 구토, 발열, 딸꾹질

5. 상호작용

- 1) 건강한 피험자를 대상으로 한 시험결과 이 약과 cimetidine또는 lorazepam간의 상호작용은 나타나지 않았다.
- 2) 임상시험에서 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.
- 3) 마취된 환자를 대상으로 특정 약물 상호작용에 대해 시험된 바는 없으나, 이 약은 통상적으로 투여되는 마취, 진통제와 병용시 안전하였다. 또한 in vitro사람 간효소 시험에 의하면 cytochromeP450의 아계열인 3A4(주로 마약성 진통제 중 일부의 대사에 관여함)는 이 약물에 의해 변화되지 않았다.
- 4) 다른 5-HT₃ 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 증대한 임상적 결과로 이어질 수 있다.

6. 임신부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물시험에서는 기형발생효과는 나타나지 않았으나 임신한 사람에게 투여한 경험이 없으므로 불가피한 임상적 이유가 있는 경우가 아니면 사용해서는 안된다.
- 2) 이 약이 모유로 이행하는지에 대한 자료는 없다. 따라서 치료기간 중에는 수유를 중단해야 한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여의 경우에는 대증요법을 실시해야 한다. 권장량의 10배를 투여 받았던 한 환자의 경우 가벼운 두통이 있었으나 다른 후유증은 관찰되지 않았다.

8. 적응상의 주의

이 약은 용액상태에서 다른 약물과 혼합해서는 안된다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
- 3) 포장이 제거된 앰플은 직사광선을 피해 보관하고 얼지 않도록 해야 한다.
- 4) 이 약의 정맥내 주입액은 가급적 투여시에 조절해야 한다. 희석을 하거나, 최초로 용기를 개봉한 후의 보존기간은 직사광선이 차단된 정상적인 실내조도의 실온에서 24시간이므로 24시간이 지난 후에는 사용하지 말아야 한다.
- 5) 조절하여 보관하고자 할 경우에는 적절한 무균상태에서 조절해야 한다.

저장방법

밀봉용기, 차광하여 실온(1~30℃)보관

포장단위

카이트릴 주 3mg/3mL	5Amp
카이트릴 주 1mg/1mL	5Amp

* 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 환하여 교환하여 드립니다.

* 이 첨부문서 작성일자(2011년06월30일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 의약품정보실에서 확인할 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

최초작성년월일:2001년02월09일 개정년월일:2011년06월30일 2011-06-30-R-7

제조사
계약제조사
Ro:he Pharma(Schweiz) Ltd.
Schonmaltstrasse 2, CH-4153 Reinach, Switzerland.

수탁제조사
Cenexi S.A.S.
52,rue Marcel et Jaques Gaucher 94120 Fontenay-sous-Bois, France

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울시 서초구 서초동 1317-23 (Tel, 02-3451-3600)



administered either as a slow intravenous injection (over 30 seconds) or as an intravenous infusion diluted in 20 to 50 ml infusion fluid and administered over 5 minutes, prior to the start of radiotherapy.

1. DESCRIPTION

1.1 Therapeutic / Pharmacologic Class of Drug

Antiemetic

1.2 Type of Dosage Form

Kytril is supplied as film-coated tablets, oral solution, ampoules, vials and prefilled syringes.

1.3 Route of Administration

1.4 Sterile / Radioactive Statement

1.5 Qualitative and Quantitative Composition

Active ingredient: granisetron HCL

Film-coated tablets contain 1 mg or 2 mg of granisetron (free base equivalent).

Oral solution contains 6 mg of granisetron (free base equivalent) in 30 ml. Kytril oral solution contains sodium benzoate.

Ampoules contain 1 mg of granisetron (free base equivalent) in 1 ml or 3 mg of granisetron (free base equivalent) in 3 ml.

Single-dose vials contain 1 mg of granisetron (free base equivalent) in 1 ml.

Multi-dose vials contain 4 mg of granisetron (free base equivalent) in 4 ml.

Prefilled syringes contain 3 mg of granisetron (free base equivalent) in 1 ml.

2. CLINICAL PARTICULARS

2.1 Therapeutic Indication(s)

Kytril is indicated for the prevention and treatment (control) of

- a) acute and delayed nausea and vomiting associated with chemotherapy and radiotherapy
- b) post-operative nausea and vomiting

2.2 Dosage and Administration

Standard Dosage

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV)

Adults

Oral Tablets & Oral Solution:

Prevention: 1 mg twice a day or 2 mg once a day for up to one week following chemotherapy. The first dose of Kytril should be administered within 1 hour before the start of therapy.

Intravenous:

Prevention: A dose of 1-3 mg (10-40 mcg/kg) of Kytril should be administered either as a slow intravenous injection (over 30 seconds) or as an intravenous infusion diluted in 20 to 50 ml infusion fluid and administered over 5 minutes, prior to the start of chemotherapy.

Treatment: A dose of 1-3 mg (10-40 mcg/kg) Kytril should be administered either as a slow intravenous injection (over 30 seconds) or as an intravenous infusion diluted in 20 to 50 ml infusion fluid and administered over 5 minutes. Further treatment doses of Kytril may be administered, if required, at least 10 minutes apart. The maximum dose of Kytril to be administered over 24 hours should not exceed 9 mg.

Intramuscular:

Prevention & Treatment: A dose of 3 mg of Kytril should be administered by the intramuscular route, 15 minutes prior to the start of chemotherapy. Two subsequent 3 mg doses of Kytril may be administered, if required, within a 24 hour period.

Pediatrics

Oral Solution:

20 mcg/kg (up to 1 mg) twice a day during chemotherapy. The first dose of Kytril should be administered within one hour before the start of chemotherapy.

Intravenous:

A dose of 10-40 mcg/kg body weight (up to 3 mg) should be administered as an intravenous infusion, diluted in 10 to 30 ml infusion fluid and administered over 5 minutes prior to the start of chemotherapy. One additional dose may be administered within a 24 hour period if required. This additional dose should not be administered until at least 10 minutes after the initial infusion.

Intramuscular:

Insufficient data are currently available to recommend the use of Kytril by the intramuscular route in children.

Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting (RINV)

Adults

Oral Tablets & Oral Solution:

2 mg once a day for up to one week following radiotherapy. The first dose of Kytril should be administered within 1 hour before the start of therapy.

Pediatrics

There is insufficient information to recommend use of Kytril in the prevention and treatment of RINV in children.

Post-operative Nausea and Vomiting (PONV)

Adults

Intravenous

Prevention: A dose of 1 mg (10 mcg/kg) of Kytril should be administered as a slow intravenous injection (over 30 seconds) prior to induction of anesthesia.

Treatment: A dose of 1 mg (10 mcg/kg) of Kytril should be administered by slow intravenous injection (over 30 seconds). The maximum dose for patients undergoing anesthesia for surgery is a total dose of 3 mg of Kytril i.v. in one day.

Pediatrics

There is insufficient information to recommend use of Kytril in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in children.

2.2.1 Special Dosage Instructions

Geriatrics: No dosage adjustments required.

Renal impairment: No dosage adjustments required.

Hepatic impairment: No dosage adjustments required.

2.3 Contraindications

Kytril is contraindicated in patients hypersensitive to granisetron or its excipients.

2.4 Warnings and Precautions

2.4.1 General

As Kytril may reduce lower bowel motility, patients with signs of sub-acute intestinal obstruction should be monitored closely following administration of Kytril.

As for other 5-HT₃ antagonists, cases of ECG modifications including QT prolongation have been reported with Kytril. These ECG changes with Kytril were minor and generally not of clinical significance, specifically with no evidence of proarrhythmia. However, in patients with pre-existing arrhythmias or cardiac conduction disorders, this might lead to clinical consequences. Therefore, caution should be exercised in patients with cardiac co-morbidities, on cardiotoxic chemotherapy and/or with concomitant electrolyte abnormalities.

2.4.2 Ability to Drive and Use Machines

In healthy subjects, no clinically relevant effects on resting EEG or on the performance of psychometric tests were observed after i.v. Kytril at any dose tested (up to 200 ug/kg). There are no data on the effect of Kytril on the ability to drive or use machinery.

2.4.3 Interactions with other Medicinal Products and other Forms of Interaction

Kytril did not induce or inhibit the cytochrome P₄₅₀ drug metabolizing enzyme system in rodent studies or inhibit the activity of any well characterized P₄₅₀ sub-families studied in *in vitro* investigations.

In humans, hepatic enzyme induction with phenobarbital resulted in an increase in total plasma clearance of intravenous Kytril of approximately one-quarter. In *in vitro* human microsomal studies, ketoconazole inhibited ring oxidation of Kytril. However, given the absence of pK/pD relationship with granisetron, these changes are believed to have no clinical consequences.

Kytril has been safely administered in humans with benzodiazepines, neuroleptics and anti-ulcer medications, commonly prescribed with antiemetic treatments. Additionally, Kytril has shown no apparent drug interaction with emetogenic cancer chemotherapies.

No specific interaction studies have been conducted in anesthetized patients, but Kytril has been safely administered with commonly used anesthetic and analgesic agents. In addition, the activity of the cytochrome P₄₅₀ subfamily 3A4 (involved in the metabolism of some of the main narcotic analgesic agents) is not modified by Kytril.

As for other 5-HT₃ antagonists, cases of ECG modifications including QT prolongation have been reported with Kytril. These ECG changes with Kytril were minor and generally not of clinical significance, specifically with no evidence of proarrhythmia. However, in patients concurrently treated with drugs known to prolong QT interval and/or are arrhythmogenic, this may lead to clinical consequences.

2.5 Use in Special Populations

2.5.1 Pregnancy

There are no studies in pregnant women and it is not known whether granisetron is excreted in human milk. Use of Kytril during pregnancy or lactation should be limited to situations



where the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus or nursing infant.

2.5.2 Pediatric Use

Kytril multi-dose vials contain benzyl alcohol. Benzyl alcohol should not be used in infants less than 3 months of age.

2.6 Undesirable Effects

2.6.1 Clinical Trials

Kytril has been well tolerated in human studies. In common with other drugs of this class, headache and constipation have been reported. Rare cases of hypersensitivity reactions, including rashes and anaphylaxis have been reported. Elevations in hepatic transaminases have been observed and at similar frequency in patients receiving comparator therapy. As for other 5-HT₃ antagonists, cases of ECG modifications including QT prolongation have been reported with Kytril. These ECG changes with Kytril were minor and generally not of clinical significance, specifically with no evidence of proarrhythmia. (See 2.4.1 Warnings and Precautions, General and 2.4.3 Interactions with other Medicinal Products and other Forms of Interaction)

2.6.2 Post Marketing

The post-marketing safety experience in over 4 million patients is consistent with the clinical trial safety information. For ECG modifications, see 2.6.1 Undesirable Effects, Clinical Trials.

2.7 Overdose

There is no specific antidote for Kytril. In the case of overdosage with Kytril, symptomatic treatment should be given. Overdosage of up to 38.5 mg of granisetron hydrochloride as a single injection has been reported without symptoms or only the occurrence of a slight headache.

3. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND EFFECTS

3.1 Pharmacodynamic Properties

3.1.1 Mechanism of Action

Serotonin receptors of the 5-HT₃ type are located peripherally in vagal nerve terminals and centrally in the chemoreceptor trigger zone of the area postrema. During chemotherapy-induced vomiting, mucosal enterochromaffin cells release serotonin, which stimulates 5-HT₃ receptors. This invokes vagal afferent discharge, inducing vomiting.

Kytril is a potent anti-emetic and highly selective antagonist of 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptors. Radioligand binding studies have demonstrated that Kytril has negligible affinity for other receptor types including 5-HT and dopamine D₂ binding sites.

3.1.2 Clinical / Efficacy Studies

Chemotherapy-induced nausea and vomiting

Kytril administered intravenously or orally has been shown to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy in adults and children 2 to 16 years of age.

Radiation-induced nausea and vomiting

Kytril administered orally has been shown to be effective in preventing nausea and vomiting associated with total body or fractionated abdominal irradiation in adults. Efficacy in children has not been established in controlled clinical trials.

Postoperative nausea and vomiting

Kytril administered intravenously has been shown to be effective for prevention and treatment of post-operative nausea and vomiting in adults. Efficacy in children has not been established in controlled clinical trials.

3.2 Pharmacokinetic Properties

3.2.1 Absorption

Absorption of Kytril is rapid and complete, though oral bioavailability is reduced to about 60% as a result of first pass metabolism. Oral bioavailability is generally not influenced by food.

3.2.2 Distribution

Kytril is extensively distributed, with a mean volume of distribution of approximately 3l/kg. Plasma protein binding is approximately 65%.

3.2.3 Metabolism

Biotransformation pathways involve N-demethylation and aromatic ring oxidation followed by conjugation. In-vitro liver microsomal studies show that granisetron's major route of metabolism is inhibited by ketoconazole, suggestive of metabolism mediated by the cytochrome P-450 3A subfamily.

3.2.4 Elimination

Clearance is predominantly by hepatic metabolism. Urinary excretion of unchanged Kytril averages 12% of dose while that of metabolites amounts to about 47% of dose. The remainder is excreted in feces as metabolites. Mean plasma half-life in patients by the oral and intravenous route is approximately 9 hours, with a wide inter-subject variability.



wide inter-subject variability.

The pharmacokinetics of oral and intravenous Kytril demonstrate no marked deviations from linear pharmacokinetics at oral doses up to 2.5-fold and intravenous doses up to 4-fold the recommended clinical dose.

The results of a study in healthy male volunteers have demonstrated that systemic delivery of 3 mg granisetron from an intramuscular injection is slower than from a 5 minute intravenous infusion (as indicated by lower C_{max} and later T_{max}). In other respects, the pharmacokinetics of granisetron are virtually indistinguishable when administered by these two different routes.

3.2.5 Pharmacokinetics in Special Populations

Renal failure: In patients with severe renal failure, data indicate that pharmacokinetic parameters after a single intravenous dose are generally similar to those in normal subjects.

Hepatic impairment: In patients with hepatic impairment due to neoplastic liver involvement, total plasma clearance of an intravenous dose was approximately halved compared to patients without hepatic involvement. Despite these changes, no dosage adjustment is necessary.

Elderly: In elderly subjects after single intravenous doses, pharmacokinetic parameters were within the range found for non-elderly subjects.

Pediatrics: In children, after single intravenous doses, pharmacokinetics are similar to those in adults when appropriate parameters (volume of distribution, total plasma clearance) are normalized for body weight.

3.3 Preclinical Safety

Kytril was not mutagenic in mammalian or non-mammalian *in vivo* or *in vitro* test systems and there was no evidence of unscheduled DNA synthesis indicating that Kytril is not genotoxic.

Rats and dogs treated orally with Kytril, once daily for 12 months, were free of toxicity when given dosages that are at least 125 times the intravenous/oral clinical dose.

In rats and mice treated orally for their lifetime (2 years), no adverse findings were observed at dosages 25 times the clinical dose. At higher doses, Kytril induced cell proliferation in the rat liver and hepatocellular tumors in rats and mice. Because of these findings, Kytril should be prescribed only at the doses and for the indications recommended.

3.3.1 Impairment of Fertility

In the rat, Kytril had no untoward effect on reproductive performance, fertility or on pre- and post-natal development.

3.3.2 Teratogenicity

Teratogenic effects were not observed in rats or rabbits.

4. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

This medicinal product should not be used after the expiry date (EXP) shown on the outer pack.

4.1 Storage

Ampoules, vials, prefilled syringes: Protect from light. Do not freeze.

Multidose vials: Once penetrated the contents should be used within 30 days.

Admixtures of granisetron hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate are compatible at concentrations of 10 to 60 ug/ml granisetron and 80 to 480 ug/ml dexamethasone phosphate in either 0.9% sodium chloride or 5% glucose intravenous infusion fluids. The admixture will have a shelf-life of 24 hours.

Kytril has been shown to be stable for at least 24 hours when stored at ambient temperature in any of the following solutions: 0.9% sodium chloride B.P., 0.18% sodium chloride and 4% dextrose B.P., 5% dextrose, Hartmann's solution, sodium lactate and mannitol.

4.2 Special Instructions for Use, Handling and Disposal

Multidose vials: Once penetrated the contents should be used within 30 days.

Preparation of Infusion

For adults: The appropriate dose is diluted with infusion fluid, to a total volume of 20 to 50ml in any of the following solutions: 0.9% sodium chloride B.P., 0.18% sodium chloride and 4% dextrose B.P., 5% dextrose, Hartmann's solution, sodium lactate and mannitol.

For children: The appropriate dose is diluted with infusion fluid (as for adults) to a total volume of 10 to 30ml.

4.3 Packs

Ampoules, 1mg/1ml, 3mg/3ml
Tablets, 1mg

5, 5
2, 10

Medicine: keep out of reach of children

Current at January 2009

Ampoules

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland by CENEXI SAS, Fontenay-sous-Bois, France

Film-coated tablets

Made in Switzerland by F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel

โคทริล® กรานีสตรอน	Kytril® Granisetron	Roche	3.3 ข้อห้ามใช้ ห้ามใช้โคทริลในผู้ป่วยที่แพ้กรานีสตรอนหรือสารประกอบอื่นใดในยานี้ 3.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา โคทริลอาจลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ตอนล่าง ผู้ป่วยที่แสดงอาการของการอุดตันของลำไส้ถึงเฉียบพลันควรต้องได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดหลังจากให้โคทริล 3.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ โคทริลไม่กระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม P450 ในสัตว์ฟันแทะหรือไม่ยับยั้งเอนไซม์กลุ่ม P450 เมื่อทำการศึกษาในหลอดทดลอง ในคน พบว่าเอนไซม์ในตับที่เหนี่ยวนำโดยสารพิษในบาร์บิทอลมีผลในการเพิ่มการกำจัดออกจากพลาสมาของโคทริล เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือด ประมาณ 1 ใน 4 การศึกษาจากโคทริลไม่โซรมนุษย์ในหลอดทดลอง พบว่าโคโคไตรลโซลยังการออกฤทธิ์ของของแวนโคทริล อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ของ pK/pD กับกรานีสตรอน การเปลี่ยนแปลงนี้เชื่อว่าไม่มีผลทางคลินิก ในคนโคทริลสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยร่วมกับยาเบนโดโซเดซิน ยารักษาโรคจิต และยารักษาโรคกระเพาะ ที่ใช้อยู่ทั่วไปในการรักษาการอาเจียน นอกจากนี้ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างโคทริลกับยาเคมีบำบัดที่ทำให้อาเจียน ไม่ได้ทำการศึกษาอันตรกิริยาจำเพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาสลบ แต่โคทริลสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยร่วมกับยาสลบและยาแก้ปวดที่ใช้กันอยู่ทั่วไป นอกจากนี้ โคทริลไม่เปลี่ยนแปลงสมรรถนะของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมP450 3A4 (ที่มีส่วนในเมตะบอลิซึมของยาแก้ปวดชนิดสเตอริด์ส่วนใหญ่) 3.6 สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร ในหนู โคทริลไม่มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ การปฏิสนธิหรือการพัฒนาก่อนและหลังการเกิดตัวอ่อน ไม่พบการเกิดทารกวิรูปในหนูและกระต่าย ไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์และยังไม่ทราบว่าการใช้โคทริลสามารถผ่านมารทางน้ำนมได้หรือไม่ การใช้โคทริลระหว่างมีครรภ์และให้นมบุตร ควรประเมินประโยชน์ในการรักษาแก่มารดากับความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์ และทารกที่ได้รับนมมารดา 3.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีและการทำงานกับเครื่องจักร ในคนปกติ เมื่อให้โคทริลฉีดเข้าหลอดเลือดที่ขนาดยาใด ๆ (จนถึงถึง 200 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว) ไม่พบว่าไม่มีผลต่อการตรวจวัดด้วยเครื่อง EEGหรือการทดสอบและการทำงานของประสิทธิภาพของจิต ไม่มีข้อควรระวัง ของโคทริลต่อความสามารถในการขับขีหรือทำงานการกับเครื่องจักร 3.8 อาการไม่พึงประสงค์ 3.8.1 ประสิทธิภาพจากการศึกษาทางคลินิก การศึกษาในคนพบว่าทนต่อยาโคทริลได้ดี เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่มนี้มีรายงานว่าทำให้ปวดหัวและท้องผูก มีรายงานน้อยมากที่ผู้ป่วยเกิดความไวเกินต่อยารวมถึงมีฝันและแอนาฟิแล็กซิส พบการเพิ่มขึ้นของพลาสมาสโมเลกุลในตับซึ่งเกิดเช่นเดียวกันในผู้ป่วยในกลุ่มที่ศึกษาเปรียบเทียบ 3.8.2 ประสิทธิภาพภายหลังการจำหน่าย ผลการศึกษาความปลอดภัยหลังการจำหน่ายในผู้ป่วยมากกว่า 4 ล้านรายทางคลินิก สอดคล้องกับการศึกษาความปลอดภัยทางคลินิก 3.9 การได้รับยาเกินขนาด ไม่มียาแก้พิษที่จำเพาะเจาะจงสำหรับโคทริล กรณีที่ได้รับโคทริลเกินขนาดควรให้รักษาตามอาการ มีรายงานการได้ยาเกินขนาดมากถึง 38.5 มก.ของกรานีสตรอน-ไฮโดรคลอไรด์ จากการฉีดครั้งเดียว โดยที่ไม่ทำให้เกิดอาการใดๆ เพียงแต่มีอาการปวดศีรษะเพียงเล็กน้อย 4 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและผลของยา 4.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ 4.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ ตัวรับซีโรนิน พวก 5-HT₃ อยู่ที่ chemoreceptor triggerzone ใน area-postrema กับที่ปลายประสาทเวกัสอยู่รอบนอก ระหว่างให้เคมีบำบัด เซลล์ mucosal enterochromaffin จะหลั่งซีโรนิน ซึ่งไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT₃ เกิดการกระตุ้นประสาท vagal afferent ทำให้เกิดการอาเจียน โคทริลเป็นยาแก้อาเจียนที่แรง และเป็นสารต้านฤทธิ์ที่มีควมจำเพาะเจาะจงสูงต่อตัวรับ 5-hydroxy- tryptamine (5-HT₃) การศึกษาทางรังสี พบว่าโคทริลไม่จับกับตัวรับอื่น ๆ รวมทั้ง 5-HT และจุดรับโดปามีน D₂ 4.1.2 ประสิทธิภาพ/การศึกษาทางคลินิก การคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัด โคทริลชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดหรือรับประทานสามารถป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดจากเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 2 ถึง 16 ปี การคลื่นไส้และอาเจียนจากรังสีรักษา โคทริลชนิดรับประทาน มีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลื่นไส้ และอาเจียนที่เกิดจากการฉายรังสีทั้งร่างกายหรือเฉพาะส่วนที่ช่องท้องในผู้ใหญ่ ยังไม่มีรายงานประสิทธิภาพในเด็กในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม การคลื่นไส้และอาเจียนหลังการผ่าตัด โคทริลชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดมีประสิทธิภาพการป้องกัน และรักษาการคลื่นไส้และอาเจียนหลังการผ่าตัดในผู้ใหญ่ ยังไม่มีกรายงานประสิทธิภาพในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในเด็ก 4.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ 4.2.1 การดูดซึม การดูดซึมโคทริลรวดเร็วและสมบูรณ์ แม้ว่ายาชนิดรับประทานจะมีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ลดลงถึง 60% อันเนื่องจากเมตะบอลิซึมครั้งแรก โดยทั่ว ๆ ไปอาหารไม่มีผลต่อค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาชนิดรับประทาน 4.2.2 การกระจายยา โคทริลกระจายได้ดี โดยมีค่าเฉลี่ยปริมาณการกระจายประมาณ 3 ลิตรต่อน้ำหนักตัว การจับกับพลาสมาโปรตีนมีค่าประมาณ 65%
--	---	------------------	--

4.2.3 การเมตะบอลิซึม

วิธีการเปลี่ยนแปลงยาก่อให้เกิด N-demethylation และออกซิเดชันของวงแหวนอะโรมาติก ตามด้วยคอนจูเกชัน การศึกษาจากไมโครโซมตับในหลอดทดลองพบว่าเส้นทางการเมตะบอลิซึมหลักของกรานีซีตรอนถูกยับยั้งโดยคิโตโคนาโซล ซึ่งคาดว่าเมตะบอลิซึมอาศัยเอนไซม์กลุ่มไซโตโครม P450 3A4 เป็นสื่อกลาง

4.2.4 การกำจัดออก

ยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกโดยการเมตะบอลิซึมที่ตับ โคทริลจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ย 12% ของขนาดยา ส่วนที่ถูกเมตะบอลิซึม 47% ของขนาดยา ส่วนที่เหลือกำจัดออกทางอุจจาระในรูปที่ถูกเมตะบอลิซึม ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตในพลาสมาทั้งชนิดรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดมีค่าประมาณ 9 ชั่วโมงโดยมีค่าผันแปรกว้างในระหว่างบุคคล เกสซิจอนศาสตร์ของโคทริลทั้งชนิดรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดเป็นแบบเส้นตรงเมื่อขนาดยาของชนิดรับประทานเป็น 2.5 เท่า และชนิดฉีดเป็น 4 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่แนะนำ

ผลการศึกษาในอาสาสมัครชายสุขภาพดีแสดงให้เห็นว่า การเข้าสู่ระบบร่างกายของกรานีซีตรอน โดยการฉีด 3 มก. เข้ากล้ามเนื้อซ้ำๆโดยการฉีดเข้าหลอดเลือด 5 นาที (C_{max} ที่ต่ำกว่าและ T_{max} ที่นานกว่า) เกสซิจอนศาสตร์ในด้านอื่นๆ ของกรานีซีตรอนไม่มีความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่างการให้ของทั้งสองวิธีนี้

4.2.5 เกสซิจอนศาสตร์ในผู้ป่วยบางกลุ่ม

โดยวัย: ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ทางหลอดเลือดด้วยขนาดยาหนึ่งครั้งในผู้ป่วยไตวายรุนแรงเหมือนกับผู้ป่วยปกติอื่น

ตับบกพร่อง: เมื่อฉีดยาเข้าหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ตับบกพร่องจากเนื้องอกในตับพบว่า total plasma clearance มีเพียงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ตับปกติ ถึงแม้มีการเปลี่ยนแปลงนี้แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ผู้สูงอายุ: ค่าตัวแปรเสริมทางเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดเข้าหลอดเลือดด้วยขนาดยาหนึ่งครั้งในผู้สูงอายุและไม่ใช้ผู้สูงอายุไม่แตกต่างกัน

เด็ก: เกสซิจอนศาสตร์ในเด็กและผู้ใหญ่ต่างกันหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดด้วยขนาดยาหนึ่งครั้ง และมีค่าตัวแปรเสริมที่เหมาะสม (ปริมาตรการกระจาย, total plasma clearance) ตามมาตรฐานของน้ำหนักตัว

4.2.6 ผลการศึกษาความปลอดภัยในการศึกษาพรีคลินิก

จากการทดลองในสัตว์และในหลอดทดลอง โคทริลไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของยีนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและไม่ใช้สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และไม่มีหลักฐานของการสังเคราะห์ DNA ที่แสดงว่าโคทริลไม่เป็นพิษต่อยีน ไม่เกิดภาวะการเป็นพิษเมื่อทำการรักษาหนูและสุนัขด้วยโคทริลชนิดรับประทาน โดยให้วันละครั้งเป็นเวลา 12 เดือน ด้วยขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยารับประทาน/ฉีดเข้าหลอดเลือดที่ใช้ทางคลินิกอย่างน้อย 125 เท่า

ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในการรักษาในหนูเมื่อให้โคทริลชนิดรับประทานตลอดชีวิต (2 ปี) ด้วยขนาดยาเป็น 25 เท่าขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก ในขนาดยาที่สูงกว่านี้โคทริลทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ในตับ และเนื้องอกในตับในหนูด้วยเหตุนี้ควรใช้โคทริลในขนาดตามข้อบ่งใช้ที่แนะนำไว้เท่านั้น

5. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

5.1 รายการตัวยาที่สำคัญ

ชนิดบรรจุในหลอดแก้ว

โซเดียมคลอไรด์

น้ำสำหรับฉีด

ชนิดเม็ด

แลคโตส

5.2 ความเข้ากันไม่ได้

การผสมกรานีซีตรอน โซโครลลอไรด์ และเดกซามะทาโซน โซเดียมฟอสเฟต เข้ากันได้ดีที่ปริมาณความเข้มข้นกรานีซีตรอน 10 - 60 มก./มล. และเดกซามะทาโซน โซเดียมฟอสเฟต 80 - 480 มก./มล. ใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์ หรือ 5% สารละลายกลูโคสชนิดสำหรับปล่อยให้หยดเข้าหลอดเลือด

5.3 ความคงตัว

ไม่ควรใช้ยาที่เหลือวันหมดอายุ (EXP) ที่แจ้งไว้บนภาชนะบรรจุ

ดูคำแนะนำการเก็บตามที่แจ้งไว้บนกล่อง

5.4 หมายเหตุพิเศษ

การผสมกรานีซีตรอนและเดกซามะทาโซน โซเดียมฟอสเฟต เข้ากันได้ที่ปริมาณความเข้มข้นกรานีซีตรอน 10 - 60 มก./มล. และเดกซามะทาโซน โซเดียมฟอสเฟต 80 - 480 มก./มล. ใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์หรือ 5% สารละลายกลูโคสชนิดสำหรับปล่อยให้หยดเข้าหลอดเลือดส่วนผสมดังกล่าวมีอายุ 24 ชั่วโมง

5.4.1 ข้อควรระวังพิเศษสำหรับการเก็บรักษา

ชนิดบรรจุในหลอดแก้ว: เก็บให้พ้นแสง ห้ามแช่แข็ง

5.4.2 คำแนะนำในการใช้ยา การปฏิบัติและการกำจัด

การเตรียมยาฉีดเพื่อปล่อยให้หยดเข้าหลอดเลือด

สำหรับผู้ใหญ่: ขนาดยาที่เหมาะสม เจือจางด้วยสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดให้ได้ปริมาตรรวม 20 - 50 มล. ด้วยสารละลายชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้:

0.9% โซเดียมคลอไรด์ บี พี 0.18% โซเดียมคลอไรด์ และ 4% เดกซ์โตส บี พี 5% เดกซ์โตส Hartmann's solution โซเดียมแลคเตทและแมนนิทอล

สำหรับเด็ก: ขนาดยาที่เหมาะสม (เช่นเดียวกับผู้ใหญ่) เจือจางด้วยสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดให้ได้ปริมาตรรวม 10 - 30 มล.

โคทริลมีความคงตัวอย่างน้อย 24 ชั่วโมงเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง เมื่อละลายในสารละลายดังต่อไปนี้: 0.9% โซเดียมคลอไรด์ บี พี 0.18% โซเดียมคลอไรด์ และ 4% เดกซ์โตส บี พี 5% เดกซ์โตส Hartmann's solution โซเดียมแลคเตทและแมนนิทอล

6 ขนาดบรรจุ

ชนิดบรรจุในหลอดแก้วสำหรับฉีด (1 มก./1 มล. หรือ 3 มก./3 มล.) บรรจุกล่องละ 5 หลอด

ชนิดเม็ด (1 มก.) บรรจุแผงละ 2 หรือ 10 เม็ด

ยา : เก็บให้พ้นจากเด็ก

โปรดดูรายละเอียดในเอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ
สิงหาคม 2545

หลอดแก้วสำหรับฉีด:

ผลิตภายใต้ลิขสิทธิ์ของ บริษัท เอฟ. ฮอฟมันน์-ลา โรช จำกัด บาเลิล
สวิสเซอร์แลนด์

ผลิตโดย บริษัท เซนกัน เอสเอส จำกัด ฟอนท์เนย์-ซูส-บัสส์ ฝรั่งเศส

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม:

ผลิตในสวิสเซอร์แลนด์ โดย บริษัท เอฟ. ฮอฟมันน์-ลา โรช จำกัด บาเลิล

PI08301/08