

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kytril[®], 1mg, film tablete

INN: granisetron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 1 mg granisetrona (u obliku hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bikonveksne film tablete trouglastog oblika, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „K1“ sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena Kytril film tableta je indikovana kod odraslih pacijenata za prevenciju i terapiju akutne mučnine i povraćanja povezanih sa hemoterapijom i radioterapijom.

Primena Kytril, film tableta je indikovana kod odraslih pacijanata za prevenciju odložene mučnine i povraćanja povezanih sa hemoterapijom i radioterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

1 mg dva puta na dan ili 2 mg jednom dnevno tokom perioda do nedelju dana nakon radioterapije ili hemioterapije. Prvu dozu leka Kytril bi trebalo dati u roku od jednog sata pre početka terapije. Istovremeno se primenjuje i deksametazon, oralno u dozama do 20 mg jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene tableta granisetrona kod dece nije još uvek utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Stariji pacijenti i pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nema posebnih upozorenja za upotrebu leka kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nema dokaza za nastanak povećane učestalosti neželjenih dejstava kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Na osnovu kinetike leka, i s obzirom na to da nema potrebe za prilagođavanjem doziranja, granisetron treba primenjivati sa oprezom kod ove grupe pacijenata (videti odeljak 5.2).

Način primene

Tablete treba progutati cele, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Budući da granisetron može da umanja motilitet creva, pacijente sa znacima subakutne intestinalne opstrukcije treba pažljivo pratiti po davanju granisetrona.

Kao i kod primene drugih 5-HT₃ antagonista i kod granisetrona su bili prijavljivani slučajevi promena u EKG-u, uključujući produženje QT intervala. Kod pacijenata koji su prethodno imali aritmije ili poremećaje u srčanoj provodljivosti, ovo može dovesti do kliničkih posledica. Stoga, treba biti na oprezu kod pacijenata sa srčanim komorbiditetima, kod pacijenata na kardiotoksičnoj hemioterapiji i/ili sa udruženim poremećajima elektrolita (videti odeljak 4.5).

Prijavljena je ukrštena osetljivost između antagonista 5-HT₃ (npr. dolasetron, ondansetron).

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma prilikom primene antagonista 5-HT₃ receptora, i samih, ali najčešće u kombinaciji sa drugim serotonergičkim lekovima (uključujući selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI) i neselektivne inhibitore preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)). Savetuje se odgovarajuće posmatranje pacijenata radi uočavanja simptoma koji ukazuju na serotoninski sindrom.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno kliničkih podataka koji bi podržali primenu ovog leka kod dece.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kao i kod primene drugih 5-HT₃ antagonista i kod granisetrona su bili prijavljivani slučajevi promena u EKG-u, uključujući produženje QT intervala. Ovo može dovesti do kliničkih posledica kod pacijenata koji se istovremeno leče lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval i/ili su skloni izazivanju aritmija (videti odeljak 4.4).

U studijama sa zdravim ispitanicima nisu nađeni nikakvi dokazi interakcija između granisetrona i benzodiazepina (lorazepam), neuroleptika (haloperidol) ili lekova za terapiju ulkusa (cimetidina). Takođe, granisetron nije pokazao očiglednu interakciju sa emetogenom hemioterapijom.

Kod anesteziranih pacijenata nisu sprovedene nikakve posebne studije, koje se odnose na interakcije.

Serotonergički lekovi (npr. SSRI i SNRI): prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma nakon istovremene primene 5-HT₃ antagonista i drugih serotonergičkih lekova (uključujući SSRI i SNRI) (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni granisetrona kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve direktne ni indirektno negativne efekte u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3.). Iz predostrožnosti treba izbegavati primenu granisetrona kod trudnica.

Dojenje

Nema podataka da li se granisetron izlučuje u mleko dojilja. Iz predostrožnosti se ne savetuje dojenje tokom trajanja terapije lekom Kytril.

Plodnost

Kod pacova, granisetron nije imao negativnog uticaja na reproduktivnu sposobnost i plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Kytril nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek Kytril su glavobolja i opstipacija, koje mogu biti prolazne. Prijavljene su i promene EKG –a , uključujući i produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U nastavku je dat tabelarni prikaz neželjenih reakcija koje su prijavljene u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju leka Kytril i drugih 5-HT₃ antagonista.

Kategorije po učestalosti su sledeće:

Veoma često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Veoma retko: $< 1/10000$

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
<i>Povremeno</i>	Reakcije preosetljivosti, npr. anafilaksa, urtikarija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
<i>Često</i>	Nesanica
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
<i>Veoma često</i>	Glavobolja
<i>Povremeno</i>	Ekstrapiramidalne reakcije
<i>Povremeno</i>	Serotoninski sindrom (videti takođe odeljke 4.4 i 4.5)
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
<i>Povremeno</i>	Produženje QT
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
<i>Veoma često</i>	Konstipacija
<i>Često</i>	Dijareja
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
<i>Često</i>	Povećane vrednosti transaminaza jetre *

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	Osip

*Javljala se sa sličnom učestalošću kod pacijenata koji su primali terapiju komparatorom

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kao i kod primene drugih 5-HT₃ antagonista i kod granisetrona su bili prijavljivani slučajevi promena u EKG-u, uključujući produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kao i kod primene drugih 5-HT₃ antagonista, prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma (koji podrazumevaju izmenjeno mentalno stanje, disfunkciju autonomnog nervnog sistema i neuromišićne poremećaje) nakon istovremene primene leka Kytril i drugih serotonergičkih lekova (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za lek Kytril. U slučaju predoziranja lekom Kytril, treba dati simptomatsku terapiju. Prijavljeni su simptomi blage glavobolje, bez drugih neželjenih reakcija prilikom primene pojedinačne injekcije u dozi do 38,5mg.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiemetici i sredstva protiv nauzeje; antagonisti serotonina (5-HT₃)

ATC šifra: A04AA02

Neurološki mehanizmi, serotonin-posredovana mučnina i povraćanje

Serotonin je glavni neurotransmiter odgovoran za povraćanje nakon hemio- ili radioterapije. 5HT-3 receptori su lokalizovani na tri mesta: nervni završeci vagusa u gastrointestinalnom traktu i hemioreceptorske triger zone lokalizovane u *area postrema* i *nucleus tractus solidarius* centra za povraćanje u moždanom stablu. Hemioreceptorne triger zone su lokalizovane na kaudalnom delu četvrte moždane komore (*area postrema*). Ova struktura nema dovoljno efikasnu krvno-moždanu barijeru i registrovaće lek koji izaziva povraćanje i u sistemskoj cirkulaciji i u cerebrospinalnoj tečnosti. Centar za povraćanje je lokalizovan u medularnim strukturama moždanog stabla. Ovaj centar dobija glavne impulse iz hemioreceptorskih triger zona, i vagusne i simpatičke inpute iz creva.

Nakon izlaganja zračenju ili citotoksičnim supstancama, serotonin (5-HT) se osobađa iz enterohromafinih ćelija zida tankog creva, koje su u blizini vagusnih aferentnih neurona na kojima su lokalizovani 5-HT₃ receptori. Oslobođeni serotonin aktivira vagusne neurone što dovodi do snažnog emetičkog odgovora koji se odvija preko hemioreceptorske triger zone unutar *area postrema*.

Mehanizam dejstva

Granisetron je moćan antiemetik i visoko selektivan antagonista receptora 5-hidroksitriptamina (5-HT₃). Studije vezivanja radioliganda pokazale su da granisetron ima neznatan afinitet za ostale tipove receptora uključujući i 5-HT i D₂ mesta vezivanja dopamina.

Mučnina i povraćanje izazvani hemoterapijom i radioterapijom

Granisetron je efikasan kada se daje oralno da se spreči mučnina i povraćanje koje izaziva citostatska terapija kod odraslih.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Granisetron se pokazao efikasan u prevenciji i terapiji postoperativne mučnine i povraćanja kod odraslih.

Farmakološke osobine granisetrona

Prijavljena je interakcija sa neurotropinom i ostalim aktivnim supstancama putem njegove aktivnosti na P450-citohrom (videti odeljak 4.5).

In vitro studije pokazale su da granisetron ne menja podfamiliju 3A4 citohroma P450 (uključen u metabolizam nekih od glavnih narkotičkih agenasa). Iako je pokazano da ketokonazol inhibira oksidaciju prstena granisetrona *in vitro*, smatra se da ova aktivnost nije od kliničkog značaja.

Iako je prilikom primene antagonista 5-HT₃ receptora uočeno produženje QT intervala (videti odeljak 4.4), pojava i značaj ovog efekta na zdrave ispitanike nije od kliničkog značaja. Bez obzira na to, savetuje se praćenje i EKG-a i kliničkih abnormalnosti kada su pacijenti i na terapiji lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod odraslih, farmakokinetika nakon oralne primene je linearna do doze koja je 2,5 puta veća od preporučene. Na osnovu opsežnih programa definisanja doze jasno je da antiemetička efikasnost nije nedvosmisleno povezana niti sa primenjenim dozama niti sa koncentracijom granisetrona u plazmi.

Četvorostruko povećanje inicijalne profilaktičke doze granisetrona nije pravilo razliku u procentu pacijenata koji su odgovorili na terapiju, niti u trajanju kontrole simptoma.

Resorpcija

Resorpcija granisetrona je brza i potpuna iako je biološka raspoloživost nakon *per os* primene smanjena na oko 60% kao rezultat metabolizma prvog prolaza. Uzimanje hrane uglavnom ne utiče na oralnu biološku raspoloživost.

Distribucija

Granisetron se obimno distribuira, sa medijanom volumena distribucije od oko 3L/kg. Vezivanje za proteine plazme je oko 65%.

Biotransformacija

Granisetron se primarno metaboliše u jetri putem oksidacije i nakon toga konjugacije. Glavni metabolit je 7-OH-granisetron i njegov glukuronid i sulfat konjugati. Iako su antiemetičke karakteristike uočene za 7-OH-granisetron i indazolin N-desmetil granisetron, malo je vjerovatno da ovo značajno doprinosi farmakološkoj aktivnosti granisetrona kod muškaraca.

In vitro studije mikrozomalnih enzima jetre pokazale su da se glavni put metabolizma granisetrona inhibira ketokonazolom, što ukazuje da je metabolizam posredovan podfamilijom 3A citohroma P-450 (videti odeljak 4.5).

Eliminacija

Klirens se odvija pretežno metabolizmom u jetri. Eliminacija neizmenjenog granisetrona urinom u proseku iznosi 12% doze, dok metaboliti čine oko 47% doze. Preostali deo se izlučuje fecesom u vidu metabolita. Srednje poluvreme eliminacije iz plazme kod pacijenata nakon oralne i intravenske primene iznosi približno devet časova, sa velikim inter-individualnim razlikama.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Renalna insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega, podaci govore da su farmakokinetički parametri posle pojedinačne intravenske doze generalno slični kao i kod zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre usled zahvaćenosti jetre neoplazmom, ukupni plazma klirens iz intravenske doze je bio u proseku prepolovljen u poređenju sa pacijentima kod kojih nije bila zahvaćena jetra. Uprkos ovim promenama, nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena tableta kod dece.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijeg životnog doba nakon pojedinačnih intravenskih doza farmakokinetički parametri bili su u okviru opsega koji se beleži i kod mlađih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije leka, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Studije karcinogenosti nisu pokazale posebne rizike kod ljudi kada se primenjuje u preporučenim dozama kod ljudi. Međutim kada se primenjuje u većim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda ne može se isključiti rizik od karcinogenosti.

Studije kod kloniranih humanih srčanih jonskih kanala pokazale su da granisetron ima potencijal da utiče na repolarizaciju srca putem blokade HERG kalijumovih kanala. Pokazano je da granisetron blokira i natrijumove i kalijumove kanale, što potencijalno utiče i na depolarizaciju i na repolarizaciju putem produženja PR, QRS i QT intervala. Ovi podaci pomažu u razjašnjavanju molekularnog mehanizma putem kojeg se javljaju neke EKG promene (posebno produženje QT i QRS) povezane sa ovom grupom lekova. Međutim, nema promena srčane frekvence, krvnog pritiska ili EKG-a. Ako se promene jave one su generalno bez kliničkog značaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance koje ulaze u sastav tabletnog jezgra:

- laktoza, monohidrat;
- hipromeloza (3 mPa.s);
- natrijum-skrobglikolat (tip A);
- celuloza, mikrokristalna;
- magnezijum-stearat.

Pomoćne supstance koje ulaze u sastav film obloge Opadry YS-1-18027-A

- hipromeloza;
- titan-dioksid (E 171);
- makrogol 400;
- polisorbat 80.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Nema posebnih uslova čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Gotov proizvod se pakuje u unutrašnje pakovanje koje je neprovidni PVC-Aluminijumski blister, sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 neprovidni PVC-Aluminijumski blister, sa 10 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD,
Milutina Milankovića 11a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00566-17-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.06.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2018.