

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kytril 3 mg/3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula (3 ml) vsebuje 3 mg granisetrona (v obliki 3,36 mg granisetronijevega klorida).

Pomožne snovi:

Vsaka ampula vsebuje 27 mg natrijevega klorida, kar ustreza 10,62 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- preprečevanje in zdravljenje (nadzor) akutne in zapoznele slabosti in bruhanja, ki sta posledici zdravljenja s citostatiki in radioterapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Preprečevanje: enkratni odmerek 3-mg zdravila Kytril damo ali kot počasno intravensko injekcijo v času, ki ni krajši od 30 sekund, ali razredčenega v 20 do 50 ml infuzijske raztopine kot intravensko infuzijo v 5 minutah še pred začetkom zdravljenja s citostatiki.

Zdravljenje: enkratni odmerek zdravila Kytril damo ali kot počasno intravensko injekcijo v času, ki ni krajši od 30 sekund, ali kot intravensko infuzijo v 5 minutah.

Če je potrebno, lahko nadaljnje odmerke zdravila Kytril damo v razmiku 10 minut.

Največji odmerek zdravila Kytril, danega v 24 urah, ne sme preseči 9 mg.

Otroci

Preprečevanje: enkratni odmerek 40 µg/kg telesne mase (do 3 mg) razredčen v infuzijski raztopini na volumen 10 do 30 ml damo v 5 minutah kot intravensko infuzijo. Odmerek moramo dati pred začetkom zdravljenja s citostatiki.

Zdravljenje: za zdravljenje uporabimo enake odmerke kot pri preprečevanju.

En dodatni odmerek 40 µg/kg telesne mase (do 3 mg) lahko damo v času 24 ur, če je potrebno.

Dodatni odmerek je treba dati v razmiku najmanj 10 minut po začetni infuziji.

Starejši

Za starejše prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Kombinacija s kortikosteroidi

Učinkovitost intravenskih in peroralnih oblik lahko povečamo z intravenskim dodatkom kortikosteroida. Tako lahko damo na primer, 8 do 20 mg deksametazona pred začetkom zdravljenja s citostatiki ali pa 250 mg metilprednizolona pred začetkom in ponovno po koncu kemoterapije.

4.3 Kontraindikacije

Alergija na (preobčutljivost za) zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike, ki imajo znake subakutne črevesne zapore, je treba med jemanjem zdravila Kytril skrbno nadzorovati, ker lahko zmanjša motiliteto spodnjega dela črevesja.

Za starejše bolnike ali bolnike z ledvično ali jetrno okvaro niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Tako kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT₃, so tudi pri zdravilu Kytril poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala. EKG spremembe so bile majhne in večinoma niso bile klinično pomembne, ter brez dokazov za srčno proaritmogeno delovanje. Vendar lahko to pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi aritmijami ali motnjami srčnega prevajanja privede do kliničnih posledic. Zato je pri bolnikih s sočasnimi boleznimi srca, na kardiotoksični kemoterapiji in/ali s sočasnimi nenavadnimi vrednostimi elektrolitov potrebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V predkliničnih preskušanjih na glodavcih zdravilo Kytril ni spodbujalo ali zaviralo encimskega sistema citohroma P₄₅₀ niti zaviralo aktivnosti nobenih znanih podskupin P₄₅₀ v poskusih in vitro. Pri ljudeh je indukcija jetrnih encimov s fenobarbitalom povzročila povečanje celokupnega očistka zdravila Kytrila, danega intravensko, za približno eno četrtnino. V poskusih in vitro na človeških mikrosomih je ketokonazol zaviral oksidacijo aromatskega obroča zdravila Kytril. Ker z granisetronom niso ugotovili farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij, te spremembe niso klinično pomembne. Zdravilo Kytril so varno dajali ljudem skupaj z benzodiazepini, nevroleptiki in antiulkusnimi pripravki, ki so pogosto v rabi skupaj z antiemetiki. Med zdravilom Kytril in emetogenimi kemoterapevtiki ni bilo interakcij.

Pri anesteziranih bolnikih niso izvajali študij medsebojnega delovanja. Uporaba zdravila Kytril skupaj z običajnimi anestetiki in analgetiki je varna. Zdravilo Kytril ne spremeni aktivnosti izoforme citohroma 3A4 P 450 (vpletena v presnovi nekaterih glavnih opioidnih analgetikov).

Tako kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT₃, so tudi pri zdravilu Kytril poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala. EKG spremembe so bile majhne in večinoma niso bile klinično pomembne, ter brez dokazov za srčno proaritmogeno delovanje. Vendar lahko to pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z zdravili, ki podaljšajo QT interval in/ali so aritmogena privede do kliničnih posledic.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov zdravila Kytril. Ni zadostnih podatkov o uporabi pri nosečnicah, zato je uporaba zdravila Kytril indicirana le v nujnih primerih, če pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Dojenje

O izločanju zdravila Kytril v mleko ni podatkov. Uporaba zdravila Kytril med dojenjem je indicirana le v nujnih primerih, če pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo Kytril vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki:	$< 1/10.000$
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivost, anafilaktična reakcija.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol.

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje.

Bolezni kože in podkožja

Redki: kožni izpuščaji.

Preiskave:

Redki: zvečanje jetrnih transaminaz.

Srčne bolezni

Tako kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT₃, so tudi pri zdravilu Kytril poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala. EKG spremembe so bile majhne in večinoma niso bile klinično pomembne, ter brez dokazov za srčno proaritmogeno delovanje (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifični antidot za zdravilo Kytril ne obstaja. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatično zdravljenje. Opisani so primeri prevelikega odmerjanja tako z intravenskimi kot s peroralnimi oblikami. Odmerki do 38,5 mg granisetronijevega klorida v enkratni injekciji niso razen rahlega glavobola povzročili nobenih drugih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti serotonina (5-hidroksitriptamina), oznaka ATC: A04AA02

Zdravilo Kytril je močan antiemetik in visoko selektiven antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT₃) receptorjev. Študije vezave z radioligandi so pokazale majhno afiniteto zdravila Kytril za druge receptorje tipa 5-HT in za dopaminska vezavna mesta D₂.

Po intravenskem zaužitju deluje zdravilo Kytril ali profilaktično ali pa odpravi pehanje in bruhanje zaradi citotastičnega zdravljenja ali obsevanja.

Zdravilo Kytril ne vpliva na koncentracije prolaktina ali aldosterona v plazmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Zdravilo Kytril se porazdeljuje v velikem obsegu, srednji volumen porazdelitve je približno 3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 65 %.

Presnova

Zdravilo Kytril se presnavlja z N-demetiliranjem in oksidacijo aromatskega obroča, ki ji sledi konjugacija.

Izločanje

Zdravilo Kytril se izloča v glavnem prek jetrne presnove. S sečem se izloči približno 12 % odmerka v nespremenjeni obliki, 47 % odmerka pa kot presnovki. Preostanek odmerka se izloči v obliki presnovkov z blatom. Srednji razpolovni čas v plazmi je 9 ur, vendar se pri posameznih bolnikih zelo razlikuje.

Farmakokinetika zdravila Kytril je linearna tudi ob peroralnih odmerkih, ki so do 2,5-krat večji od priporočenih kliničnih odmerkov, in pri intravenskih odmerkih, ki so do 4-krat večji od priporočenih kliničnih odmerkov.

Klinične značilnosti

Antiemetična učinkovitost ni jasno povezana s koncentracijo v plazmi. Klinični učinki so lahko vidni tudi, če zdravila Kytril v plazmi ne zaznamo.

Po enkratnem intravenskem odmerku so bili farmakokinetični parametri pri starejših bolnikih v podobnih mejah kot pri odraslih bolnikih.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro so po enkratnem intravenskem odmerku farmakokinetični parametri večinoma podobni kot pri zdravih ljudeh. Pri bolnikih z jetrno okvaro kot posledica maligne bolezni je celokupni plazemski očistek približno za polovico manjši. Kljub temu prilagoditve odmerkov niso potrebne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podgane in psi, ki so prejeli zdravilo Kytril peroralno enkrat na dan 12 mesecev, niso kazali znakov toksičnosti ob odmerkih, ki so najmanj 125-krat večji od intravenskih in peroralnih kliničnih odmerkov.

Zdravilo Kytril v in vitro ter in vivo poskusih na sesalcih in nesalcih ni bil mutagen. Prav tako v študijah ni pokazal genotoksičnega delovanja.

Dveletne študije na podganah in miših so po peroralnem dajanju večjih odmerkov pokazale porast delitve celic v podganjih jetrih in hepatocelularnih tumorjev pri podganah in miših. V dveletnih študijah niso opazili jetrnih tumorjev pri glodavcih ob odmerkih, ki so 25-krat večji od intravenskih kliničnih odmerkov.

Zdravilo Kytril so psi in podgane prejeli 12 mesecev brez posledic v odmerkih, ki so bili znatno večji od kliničnih. Porast hepatocelularnih tumorjev po večjih odmerkih pri glodavcih, ki so prejeli zdravilo celotno življenjsko obdobje, ne predstavlja tveganja za varnost kratkotrajne uporabe zdravila Kytril pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
citronska kislina monohidrat (E330)
klorovodikova kislina (E507) ali natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Kytril ni priporočljivo mešati z raztopinami drugih učinkovin. Preventivno dajanje Kytrila mora biti pred začetkom citostatičnega zdravljenja zaključeno.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Po odprtju: 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kytril je na voljo v škatli s 5 ampulami iz prozornega stekla (tip I, Ph. Eur.).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava infuzije

Odrasli: Za pripravo 3-mg odmerka je treba iz ampule odvzeti 3 ml, jih razredčiti z infuzijsko raztopino na volumen 20 do 50 ml, za kar lahko uporabimo katerokoli izmed naslednjih raztopin: 0,9-% raztopino natrijevega klorida (BP), 0,18-% raztopino natrijevega klorida in 4-% dekstrozo (BP), 5-% dekstrozo (BP), Hartmannovo raztopino, natrijev laktat ali manitol.
Z drugimi raztopinami zdravila Kytril ne smemo razredčevati.

Otroci: Za pripravo odmerka 40 µg/kg odvezamo ustrezen volumen (do 3 ml) iz ampule ter ga razredčimo z infuzijsko raztopino na volumen 10 do 30 ml.

V idealnem primeru intravensko infuzijo pripravimo v času dajanja. Po razredčitvi je rok uporabnosti zdravila do 24 ur pri sobni temperaturi, zaščitene pred svetlobo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Vodovodna cesta 109
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-655/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 10.04.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. marec 2010