

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kytril, 1 mg/1 ml süste- või infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süste- või infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg granisetroni (vesinikkloriidina).

INN. *Granisetronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatrium

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse kontsentraat.

Süste- või infusioonilahuse kontsentraat on selge värvitu vedelik.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Granisetron on näidustatud täiskasvanutel

- keemia- ja kiiritusraviga kaasneva ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks;
- operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks.

Granisetron on näidustatud keemia- ja kiiritusraviga kaasneva hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks.

Granisetron on näidustatud keemiaraviga kaasneva ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks lastel alates 2 aasta vanusest.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Keemia- ja kiiritusravist tingitud iiveldus ja oksendamine

*Ennetamine (äge ja hiline iiveldus)*

Granisetroni süste- või infusioonilahust manustatakse annuses 1...3 mg (10...40 mikrogrammi/kg) kas aeglase veenisisesse süstena või lahjendatult veenisisesse infusiooni teel 5 minuti jooksul enne keemiaravi algust. Lahus tuleb lahjendada arvestusega 5 ml mg kohta.

*Ravi (äge iiveldus)*

Granisetroni süste- või infusioonilahust manustatakse annuses 1...3 mg (10...40 mikrogrammi/kg) kas aeglase veenisisesse süstena või lahjendatuna veenisisesse infusiooni teel 5 minuti jooksul. Lahus tuleb lahjendada arvestusega 5 ml mg kohta.

Granisetrooni süste –või infusioonilahuse säilitusannuse võib järgnevalt manustada vähemalt 10 minuti pärast. 24 tunni jooksul manustatav maksimaalne annus ei tohi ületada 9 mg.

#### *Kombinatsioon koos kortikosteroidiga*

Parenteraalselt manustatud granisetrooni toimet võib suurendada kortikosteroidi veenisisesse lisaannuse manustamisega, nt 8...20 mg deksametasooni manustada enne tsütostaatikumiga ravi alustamist või 250 mg metüülprednisolooni manustada enne keemiaravi algust ja vahetult pärast keemiaravi lõppu.

#### *Lapsed*

Granisetrooni süste- või infusioonilahuse kontsentradi kasutamise ohutus ja efektiivsus 2-aastastel ja vanematel lastel keemiaraviga kaasneva ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks (kontrollimiseks) ning keemiaravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks on hästi tõestatud. Annus 10...40 mikrogrammi/kg kehakaalu kohta (kuni 3 mg) manustatakse veenisisesse infusiooni teel, lahjendatuna 10...30 ml infusioonivedelikus ja manustatuna 5 minuti jooksul enne keemiaravi algust. Vajadusel võib 24 tunni jooksul manustada ühe lisaannuse. Lisaannust ei tohi manustada enne, kui esimesest infusioonist on möödunud vähemalt 10 minutit.

#### *Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine*

Granisetrooni süste- või infusioonilahust manustatakse annuses 1 mg (10 mikrogrammi/kg) aeglase veenisisesse süstena. 24 tunni jooksul manustatav maksimaalne annus ei tohi ületada 3 mg.

Ravimi kasutamisel operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise profülaktikaks peab manustamine olema lõpetatud enne anesteesia induktsiooni.

#### *Lapsed*

Olemasolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda. Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et soovitada süstelahuse manustamist lastele operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ja raviks.

#### *Patsientide erigrupid*

##### *Eakad inimesed ja neerukahjustus*

Eakatel ega neerukahjustusega patsientidel ei ole erilised ettevaatusabinõud vajalikud.

##### *Maksakahjustus*

Hetkel puuduvad tõendid kõrvaltoimete suurema esinemissageduse kohta maksakahjustusega patsientidel. Granisetrooni kineetika alusel, kuigi annuse korrigeerimine ei ole vajalik, tuleb ravimit selles patsiendirühmas kasutada teatud ettevaatusega (vt lõik 5.2).

##### Manustamisviis

Ravimit võib manustada aeglase veenisisesse süstena (30 sekundi jooksul) või veenisisesse infusiooni teel, lahjendatuna 20...50 ml sobivas infusioonivedelikus ja manustada 5 minuti jooksul.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kuna granisetroon võib aeglustada soole motoorikat, tuleb alaägeda sooleobstruktsiooni nähtudega patsiente granisetrooni manustamise järgselt jälgida.

Sarnaselt teiste 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega on granisetrooni kasutamisel kirjeldatud muutusi EKG-s, sealhulgas QT-intervalli pikenemist. Olemasolevate südame rütmihäirete või erutusjuhte häiretega patsientidel võivad need põhjustada kliinilisi tagajärgi. Seetõttu peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel esinevad kaasuvad südamehaigused, kes saavad kardiotoksilist keemiaravi ja/või kellel esinevad samaaegselt elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõik 4.5).

Kirjeldatud on ristuvat tundlikkust 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega (nt dolasetroon, ondansetroon).

Kytril on praktiliselt naatriumivaba, sest see sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta (3 mg).

Teateid serotoniini sündroomi kohta on saadud 5-HT<sub>3</sub> antagonistide kasutamisel üksinda, kuid enamasti kombinatsioonis teiste serotonergiliste ravimitega (sh selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid [SSRI-d] ja serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid [SNRI-d]). Soovitav on patsientide asjakohane jälgimine serotoniini sündroomi taoliste sümptomite suhtes.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Sarnaselt teiste 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega on granisetrooni kasutamisel kirjeldatud muutusi EKG-s, sealhulgas QT-intervalli pikenemist. Patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ja/või arütmogeensete ravimitega, võivad sellel olla kliinilised tagajärjed (vt lõik 4.4).

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringutes pole täheldatud koostoimeid granisetrooni ning bensodiasepiinide (lorasepaam), neuroleptikumide (haloperidool) või haavandtõve ravimitega (tsimetidiin). Lisaks ei ole granisetrooni kasutamisel ilmnenud koostoimeid vähi raviks kasutatavate emetogeensete kemoterapeutikumidega.

Anesteesias patsientidel ei ole spetsiifilisi koostoimete uuringuid läbi viidud.

Serotonergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d): 5-HT<sub>3</sub> antagonistide ja teiste serotonergiliste ravimite (sh SSRI-d ja SNRI-d) samaaegse kasutamise järgselt on kirjeldatud serotoniini sündroomi teket.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Granisetrooni kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem vältida granisetrooni kasutamist raseduse ajal.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas granisetroon või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei ole granisetroonravi ajal rinnaga toitmine soovitatav.

##### Fertiilsus

Rottidel ei avaldanud granisetroon kahjulikku mõju reproduktsioonivõimele ega fertiilsusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kytril'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Granisetrooni kasutamisel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on peavalu ja kõhukinnisus, mis võivad olla mööduvad. Granisetrooni puhul on kirjeldatud muutusi EKG-s, sealhulgas QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabeli kujul

Järgnevas tabelis loetletud kõrvaltoimed on saadud granisetrooni ja teiste 5-HT<sub>3</sub> antagonistide kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärjestest andmetest.

Esinemissageduse kategooriad on järgmised:

Väga sage:  $\geq 1/10$ ;

Sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ;

Aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ;

Harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ;

Väga harv:  $< 1/10\ 000$

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt anafülaksia, urtikaaria
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
<i>Sage</i>	Unetus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
<i>Väga sage</i>	Peavalu
<i>Aeg-ajalt</i>	Ekstrapüramidaalsed reaktsioonid
<i>Aeg-ajalt</i>	Serotoniini sündroom (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5)
<b>Südame häired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	QT-intervalli pikenemine
<b>Seedetrakti häired</b>	
<i>Väga sage</i>	Kõhukinnisus
<i>Sage</i>	Kõhulahtisus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
<i>Sage</i>	Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve

\*Esines sarnase esinemissagedusega võrdlusravimit saanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sarnaselt teiste 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega on granisetrooni kasutamisel kirjeldatud muutusi EKG-s, sealhulgas QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Sarnaselt teiste 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega on Kytril'i ja teiste serotonergiliste ravimite samaaegse kasutamise järgselt kirjeldatud serotoniini sündroomi juhtusid (sealhulgas vaimse seisundi muutused, autonoomne düsfunktsioon ja neuromuskulaarsed häired) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Granisetroonil spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamisel süstena tuleb rakendada sümptomaatilist ravi. Granisetrooni on ühekordse süstena manustatud annustes kuni 38,5 mg, mille tagajärjel tekkis kerge peavalu, kuid muid tagajärgi ei ilmnenud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT<sub>3</sub>) antagonistid.

ATC-kood: A04AA02

#### Neuroloogilised mehhanismid, serotoniini vahendatud iiveldus ja oksendamine

Serotoniin on põhiline neurotransmitter, mis on seotud oksendamisega keemia- või kiiritusravi järgselt. 5-HT<sub>3</sub> retseptorid paiknevad kolmes kohas: uitnärvi lõpmetes seedetraktis ning ajutüve oksekeskuse *area postrema*'s ja *nucleus tractus solidarius*'es asuvates kemoretseptorite trigger-tsoonides. Kemoretseptorite trigger-tsoonid paiknevad neljanda ajuvatsakese kaudaalses osas (*area postrema*). Sellel struktuuril puudub efektiivne hematoentsefaalne barjäär ning see tuvastab emeetilised ained nii süsteemses vereringes kui ka tserebrospinaalvedelikus. Oksekeskus paikneb ajutüve medullaarsetes struktuurides. See saab impulsse kemoretseptorite trigger-tsoonidest ning uitnärvalt ja sümpaatilistelt närvideelt soolest.

Pärast kokkupuudet kiiritusega või tsütotoksiliste ainetega vabaneb serotoniin (5-HT) peensoole limaskestast enterokromafiinrakkudest, mis külgnevad uitnärvi aferentsete neuronitega, millel paiknevad 5-HT<sub>3</sub> retseptorid. Vabanenud serotoniin aktiveerib 5-HT<sub>3</sub> retseptorite kaudu uitnärvirakke, mis lõpptulemusena viib tugeva oksendamiseni, mida vahendab kemoretseptorite trigger-tsoon *area postrema*'s.

#### Toimemehhanism

Granisetroon on tugevatoimeline antiemeetiline ravim ja väga selektiivne 5-hüdroksütrüptamiini (5-HT<sub>3</sub>) retseptorite antagonist. Radioaktiivselt märgistatud ravimi seonduvuse uuringud on näidanud, et granisetrooni afiinsus teiste retseptorite (sh 5-HT ja dopamiini D<sub>2</sub>) suhtes on väheoluline.

#### Keemia- ja kiiritusravist tingitud iiveldus ja oksendamine

Veenisiselt manustatud granisetroon hoiab ära keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise täiskasvanutel ja lastel vanuses 2...16 aastat.

#### Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine

Veenisiselt manustatud granisetroon on efektiivne postoperatiivse iivelduse ja oksendamise profülaktikaks ja raviks täiskasvanutel.

#### Granisetrooni farmakoloogilised omadused

Kirjeldatud on koostoimeid neurotroopsete ja muude toimeainetega toime kaudu tsütokroom P450 süsteemile (vt lõik 4.5).

*In vitro* uuringud on näidanud, et granisetroon ei mõjuta tsütokroom P450 ensüümi 3A4 (mis osaleb mõningate peamiste narkootiliste ainete metabolismis). Kuigi *in vitro* on ilmnenud, et ketokonasool inhibeerib granisetrooni aromaatses tuuma oksüdatsiooni, ei peeta seda toimet kliiniliselt oluliseks.

Kuigi 5-HT<sub>3</sub> retseptorite antagonistide kasutamisel on täheldatud QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4), avaldub see toime sellise sageduse ja ulatusega, et sellel puudub kliiniline tähtsus tervete isikute puhul. Sellest hoolimata on soovitatav EKG-s muutuste ja kliiniliste kõrvalekallete jälgimine, kui patsienti ravitakse samaaegselt ka ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.5).

#### Kasutamine lastel

Candiotti *et al* on kirjeldanud granisetrooni kliinilist kasutamist lastel. Prospektiivses, mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelsete gruppidega uuringus hinnati 157 last vanuses 2...16 aastat, kellele tehti plaaniline operatsioon. Enamikul patsientidel täheldati operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise täielikku puudumist esimese 2 tunni jooksul pärast operatsiooni.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Suukaudselt manustatud ravimi farmakokineetika on lineaarne soovitatust kuni 2,5 korda suurema annuse kasutamisel täiskasvanutel. Laialdasest annustamisprogrammist on selgunud, et antiemeetiline toime ei ole selgelt korrelatsioonis granisetrooni manustatud annuste ega plasmakontsentratsioonidega.

Granisetrooni esialgse profülaktilise annuse neljakordistamisel ei muutunud ravile reageerinud patsientide arv ega sümptomite taandumise kestus.

#### Jaotumine

Granisetrooni jaotumine on ulatuslik: keskmine jaotusruumala on ligikaudu 3 l/kg. Plasmavalkudega seondub ligikaudu 65% toimeainest.

#### Biotransformatsioon

Granisetroon metaboliseerub peamiselt maksas oksüdatsiooni teel, millele järgneb konjugatsioon. Põhilised ühendid on 7-OH-granisetroon ja selle sulfaat- ning glükuroniidkonjugaadid. Kuigi täheldatud on 7-OH-granisetrooni ja indasoliin N-desmetüülgranisetrooni antiemeetilisi omadusi, ei ole tõenäoline nende oluline roll granisetrooni farmakoloogilises toimes inimestel.

*In vitro* maksa mikrosoomide uuringud näitavad, et ketokonasool inhibeerib granisetrooni põhilist metabolismi rada, mis viitab sellele, et metabolismi vahendavad tsütokroom P450 3A ensüümid (vt lõik 4.5).

#### Eritumine

Ravim elimineeritakse peamiselt maksas toimuva metabolismi teel. Uriiniga eritub granisetrooni manustatud annusest 12% muutumatul kujul ja metaboliitidena ligikaudu 47%. Ülejäänud osa annusest eritub roojaga metaboliitidena. Plasma keskmine poolväärtusaeg ravimi suukaudse ja veenisese manustamise järgselt on ligikaudu 9 tundi, mis on erinevatel patsientidel varieeruv.

#### Farmakokineetika patsientide erigruppides

##### Neerupuudulikkus

Raske neerupuudulikkusega patsientidel üldjuhul ei erinenud ravimi farmakokineetika pärast ühekordset veenisest manustamist tervete uuritavate omast.

##### Maksakahjustus

Kasvajalisest protsessist tingitud maksakahjustusega patsientidel oli intravenoosse annuse plasmakliirens ligikaudu poole võrra aeglustunud võrreldes maksakahjustuseta patsientidega. Nendele muutustele vaatamata ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 4.2).

##### Eakad inimesed

Eakatel patsientidel ei erinenud ravimi farmakokineetika pärast ühekordset veenisest manustamist nooremate täiskasvanud patsientide omast.

Lapsed

Lastel on ravimi farmakokineetika pärast ühekordset veenisest manustamist sarnane täiskasvanute omaga, kui vastavaid näitajaid (jaotusruumala, kogu plasmakliirens) korrigeeritakse kehakaalu järgi.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, kui ravimit kasutati inimestele soovitatavas annuses. Kuid suuremates annustes või pikema aja jooksul manustatuna ei saa välistada kartsinogeensuse riski.

Uuring, mis viidi läbi kloonitud inimese südame ioonkanalitel näitas, et granisetron võib mõjutada südame repolarisatsiooni läbi HERG kaaliumikanalite blokaadi. On leitud, et granisetron blokeerib nii naatriumi- kui kaaliumikanaleid, mis võib mõjutada nii depolarisatsiooni kui repolarisatsiooni läbi PR, QRS ja QT-intervalli pikendamise. Need andmed aitavad selgitada mõningate EKG-s esinevate muutuste (eriti QT- ja QRS-intervalli pikenemine) molekulaarseid mehhanisme, mida seostatakse selle ravimirühmaga. Samas ei muutu südame löögisagedus, vererõhk ega EKG-pilt. Kui muutused ilmnevad, on need üldjuhul kliinilise tähenduseeta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Sidrunhappe monohüdraat  
Vesinikkloriidhape  
Naatriumhüdrokksiid  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

#### Teised ravimid

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

#### Võimalikud koostoimed

Selle preparaadi lahjendamiseks tuleb kasutada klaaspudeleid ja/või polüpropüleenüstlaid.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmislahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Vt ka lõik 6.6.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida ampull välispakendis, valguse eest kaitstult.  
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Süstelahuse esmane pakend on 1 ml värvitu klaasampull.

Pakendis on 1 või 5 ampulli. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

##### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

##### Lahjendamine

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne kasutamist lahjendada.

Enne süsti või infusiooni teel manustamist tuleb preparaat lahjendada.

Täiskasvanutele: sobiv annus tuleb lahjendada kogumahuni 5...15 ml (aeglase veenisüstena manustamiseks) või 20...50 ml (veeniinfusiooni teel manustamiseks) mis tahes järgnevate lahustega: 0,9% naatriumkloriidilahus, 0,18% naatriumkloriidilahus ja 4% glükoosilahus, 5% glükoosilahus; 1,85% Hartmanni lahus, naatriumlaktaadi lahus ja 10% mannitoolilahus.

Lastele: sobiv annus tuleb lahjendada (nagu täiskasvanutel) kogumahuni 10...30 ml.

Soovitatud lahustite kasutamisel on valmislahus toatemperatuuril stabiilne vähemalt 24 tundi.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Eesti OÜ,  
Lõõtsa 2,  
11415 Tallinn, Eesti

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

137596

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2002  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.



