

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kytril, 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg granisetrooni (vesinikkloriidina).

INN. *Granisetronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga tablett sisaldab 69,38 mg laktoosmonohüdraati.

Naatriumtärklisglükolaat

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tabletid on valged kuni peaaegu valged kolmnurksed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus K1.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Granisetroon on näidustatud täiskasvanutel keemia- ja kiiritusraviga kaasneva ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Granisetrooni manustatakse 1 mg kaks korda ööpäevas või 2 mg üks kord ööpäevas kuni ühe nädala jooksul pärast kiiritus- või keemiaravi. Granisetrooni esimene annus manustatakse 1 tunni jooksul enne tsütotoksilise ravi algust. Samaaegselt on kasutatud deksametasooni annustes kuni 20 mg üks kord ööpäevas suukaudselt.

Lapsed

Granisetrooni tablettide ohutus ja efektiivsus lastel pole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

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

Tabletid tuleb neelata alla tervelt koos veega.

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 alaağeda sooleobstruktsiooni nähtudega patsiente granisetrooni manustamise järgselt jälgida.

Sarnaselt teiste 5-HT₃ 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 kardiotsüklilist keemiaravi ja/või kellel esinevad samaaegselt elektrolüütide tasakaaluhäired (vt lõik 4.5).

Kirjeldatud on ristuvat tundlikkust 5-HT₃ antagonistidega (nt dolasetroon, ondansetroon).

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Teateid serotoniini sündroomi kohta on saadud 5-HT₃ 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.

Kytril on praktiliselt naatriumivaba, sest see sisaldab alla 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta (2 mg).

Lapsed

Puudub piisav kliiniline tõendusmaterjal, et soovitada granisetrooni tablettide manustamist lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sarnaselt teiste 5-HT₃ 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 bensodiasepiini (lorasepaam), neuroleptikumide (haloperidool) või haavandtõve ravimitega.

(tsimetidiin). Lisaks ei ole granisetrooni kasutamisel ilmnenu koostoimeid vähi raviks kasutatavate emetogeensete kemoterapeutikumidega.

Anesteesias patsientidel ei ole spetsiifilisi koostoimete uuringuid läbi viidud.

Serotonergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d): 5-HT₃ 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 toitmise 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 käsitlemise 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 loetelu tabeli kujul

Järgnevas tabelis loetletud kõrvaltoimed on saadud granisetrooni ja teiste 5-HT₃ antagonistide kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest 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: $< 1/10\,000$

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt anafülaksia, urtikaaria
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
<i>Sage</i>	Unetus

Närvisüsteemi häired	
<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)
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	QT-intervalli pikenemine
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	Kõhukinnisus
<i>Sage</i>	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage</i>	Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve

*Esines sarnase esinemissagedusega võrdlusravimit saanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sarnaselt teiste 5-HT₃ antagonistidega on granisetrooni kasutamisel kirjeldatud muutusi EKG-s, sealhulgas QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Sarnaselt teiste 5-HT₃ 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT₃) antagonistid.
ATC-kood: A04AA02

Neuroloogilised mehhanismid, serotoniini vahendatud iiveldus ja oksendamine

Serotoniin on põhiline neurotransmitter, mis on seotud oksendamisega keemia- või kiiritusravi järgselt. 5-HT₃ retseptorid paiknevad kolmes kohas: uitnärvil lõpmetes seedetraktis ning ajutüve oksekese kuse *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 uitnärvilt ja sümpaatilistelt närvidelt soolest.

Pärast kokkupuudet kiiritusega või tsütotoksiliste ainetega vabaneb serotoniin (5-HT) peensoole limaskestast enterokromafiinrakkudest, mis külgnevad uitnärvi aferentsete neuronitega, millel paiknevad 5-HT₃ retseptorid. Vabanenud serotoniin aktiveerib 5-HT₃ 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-HT₃) retseptorite antagonist. Radioaktiivselt märgistatud ravimi seonduvuse uuringud on näidanud, et granisetrooni afiinsus teiste retseptorite (sh 5-HT ja dopamiini D₂) suhtes on väheoluline.

Keemia- ja kiiritusravist tingitud iiveldus ja oksendamine

Suukaudselt manustatud granisetroon hoiab ära keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise täiskasvanutel.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine

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

Granisetrooni farmakoloogilised omadused

Kirjeldataud 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 ilmnenu, et ketokonasool inhibeerib granisetrooni aromaatsse tuuma oksüdatsiooni, ei peeta seda toimet kliiniliselt oluliseks.

Kuigi 5-HT₃ 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).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudselt manustatud ravimi farmakokineetika on täiskasvanutel lineaarne kuni 2,5-kordse soovitatud annusega. Laiaulatuslikust annustamisprogrammist on selgunud, et antiemeetiline toime ei ole üheselt korrelatsioonis granisetrooni manustatud annuste ega plasmakontsentratsioonidega.

Granisetrooni esialgse profülaktilise annuse neljakordsel suurendamisel ei muutunud ravile reageerinud patsientide protsent ega sümptomite kontrolli kestus.

Imendumine

Granisetroon imendub kiiresti ja täielikult, kuid suukaudne biosaadavus väheneb esmase maksapassaaži läbimise tõttu ligikaudu 60%-ni. Biosaadavust ei mõjuta üldjuhul ravimi manustamine koos toiduga.

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 veenisise 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 veenisisest 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).

Lapsed

Lastel ei ole granisetrooni tablettide kasutamine soovitatav.

Eakad inimesed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsoonitoksilisuse 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 granisetroon võib mõjutada südame repolarisatsiooni läbi HERG kaaliumikanalite blokaadi. On leitud, et granisetroon 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 tähenduseta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Naatriumtärklisglükolaat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate:
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks läbipaistmatu PVC/Al blisterpakend sisaldab 2 või 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ,
Lõõtsa 2,
11415 Tallinn, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

137696

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 märtsis 2015

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