

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Gratryl – Гратрил 3 mg/3 ml раствор за инфузија или инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активната супстанција е гранисетрон.

Секои 3 ml содржат 3 mg гранисетрон (во форма на хидрохлорид)

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Стаклена ампула што содржи стерилен, бистар и безбоен или малку жолтеникав раствор. Содржината овозможува извлекување на 3 ml.

Концентрат за раствор за инфузија или инјектирање.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Гранисетрон е индициран кај возрасни за превенција и третман на:

- акутно гадење и повраќање поврзани со хемотерапија и радиотерапија,
- постоперативно гадење и повраќање.

Гранисетрон е индициран за превенција на пролонгирано гадење и повраќање поврзани со хемотерапија и радиотерапија.

Гранисетрон е индициран кај деца на возраст од 2 години и постари за превенција и третман на акутно гадење и повраќање поврзани со хемотерапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Превенција на гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија и радиотерапија (акутно и пролонгирано гадење)

Дозата на гранисетрон од 1-3 mg (10-40 μ g/kg) треба да се администрира како бавна интравенозна инјекција или како разредена интравенозна инфузија 5 минути пред почетокот на хемотерапијата. Растворот треба да се разреди до 5 ml на mg.

Третман (акутно гадење)

Дозата на гранисетрон од 1-3 mg (10-40 μ g/kg) треба да се администрира како бавна интравенозна инјекција или како разредена интравенозна инфузија во текот на 5 минути. Растворот треба да се разреди до 5 ml на mg. Понатамошните дози на одржување на гранисетрон може да се администрираат со интервал од најмалку 10 минути помеѓу дозите. Максималната доза што треба да се администрира во текот на 24 часа не треба да надмине 9 mg.

Комбинација со адренкортикален стероид

Ефикасноста на парентералниот гранисетрон може да се подобри со дополнителна интравенозна доза на адренкортикален стероид, на пр. со доза од 8-20 mg дексаметазон,



администрирана пред почетокот на цитостатичката терапија или со доза од 250 mg метил-преднизолон администрирана пред почетокот и набргу по завршувањето на хемотерапијата.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на гранисетрон кај деца на возраст од 2 години и постари е добро утврдена во однос на превенцијата и третманот (контролата) на акутното гадење и повраќање поврзани со хемотерапија и спречување на пролонгирано гадење и повраќање поврзани со хемотерапија. Дозата од 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесна тежина (до најмногу 3 mg) треба да се администрира како iv инфузија, разредена во 10-30 ml течност за инфузија и таа треба да се администрира во текот на 5 минути пред почетокот на хемотерапијата. Доколку е потребно, може да се примени една дополнителна доза во рок од 24 часа. Оваа дополнителна доза треба да се администрира откако ќе изминат барем 10 минути од првичната инфузија.

Постоперативно гадење и повраќање

Дозата на гранисетрон од 1-3 mg (10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) треба да се администрира како бавна интравенозна инјекција. Максималната доза на гранисетрон што треба да се администрира во текот на 24 часа не треба да надмине 3 mg.

За спречување на постоперативното гадење и повраќање, администрацијата треба да се заврши пред индукцијата на анестезијата.

Педијатриска популација

Податоците што се достапни во моментот се опишани во точката 5.1, но не може да се даде препорака за дозирањето. Нема доволно клинички докази за да се препорача администрација на растворот за инјектирање кај деца за превенција и третман на постоперативно гадење и повраќање.

Посебни популации

Постари лица и ренално нарушување

Не се потребни посебни мерки на претпазливост при употреба на лекот кај постари пациенти или кај пациенти со ренално или хепатално нарушување.

Хепатално нарушување

Досега нема докази за зголемена инциденца на несакани дејства кај пациенти со хепатални нарушувања. Врз основа на неговата кинетика, не е потребно прилагодување на дозата, но сепак гранисетрон треба да се користи со одредена доза на претпазливост кај оваа група на пациенти (погледнете во точка 5.2).

Начин на администрација

Администрацијата може да биде во форма на бавно интравенск инјекција (во рок од 30 секунди) или како интравенозна инфузија разредена во 20 до 50 ml течност за инфузија која се администрира во текот на 5 минути.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Поради тоа што гранисетрон може да ја намали подвижноста на долниот дел на дебелото црево, пациентите со знаци на субакутна интестинална опструкција треба да се следат по неговата



администрација.

Како и кај другите 5-НТЗ антагонисти, за гранисетрон биле пријавени промени во ЕКГ, вклучувајќи и продолжување на QT интервалот. Кај пациенти со претходно постоечки аритмии или нарушувања на срцевата спроводливост, тоа може да доведе до клинички последици. Затоа, потребна е претпазливост кај пациенти со срцеви коморбидитети, на кардиоотоксична хемотерапија и/или со истовремени електролитни абнормалности (погледнете во точка 4.5). Пријавена е вкрстена осетливост помеѓу 5-НТЗ антагонистите (на пр. доласетрон, ондансетрон).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Како и кај другите 5-НТЗ антагонисти, за гранисетрон биле пријавени промени во ЕКГ, вклучувајќи и продолжување на QT интервалот. Кај пациенти истовремено третирани со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот и/или кои се аритмогени, тоа може да доведе до клинички последици (погледнете во точка 4.4).

Во студиите кај здрави испитаници, не бил забележан доказ за некаква интеракција помеѓу гранисетрон и бензодиазепините (лоразепам), невролептиците (халоперидол) или лекови против улцери (циметидин). Покрај тоа, гранисетрон не покажал никаква интеракција со лековите што се користат за хемотерапии на карцином и се емитираат. Не се спроведени специфични студии за интеракција кај пациенти на анестезија.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Постојат само ограничени податоци за употребата на гранисетрон кај бремени жени. Студиите кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употребата на гранисетрон за време на бременоста.

Доење

Не е познато дали гранисетрон или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Како мерка на претпазливост, доењето не треба да се советува за време на третманот со гранисетрон.

Плодност

Кај стаорци, гранисетрон нема штетни ефекти врз репродуктивните перформанси или плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се очекува дека гранисетрон може да ја наруши способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавени несакани реакции за гранисетрон се главоболка и запек кои можат да бидат минливи. За гранисетрон биле пријавени ЕКГ промени, вклучувајќи и продолжување на QT интервалот (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

Табеларен преглед на несакани дејства



Следната табела на несакани дејства е изведена од клиничките испитувања и пост-маркетиншките податоци поврзани со гранисетрон и други 5-HT₃ антагонисти.

Категориите на фреквенција се следни:

Многу чести $\geq 1/10$;

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

Помалку чести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

Ретки $\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$;

Многу ретки $< 1/10.000$;

Нарушувања на имунолошкиот систем	
Помалку чести	Реакции на хиперсензитивност, на пример анафилакса, уртикарија
Психијатриски нарушувања	
Чести	Несоница
Нарушувања на нервниот систем	
Многу чести	Главоболка
Помалку чести	Екстрапирамидални реакции
Кардијални нарушувања	
Помалку чести	Продолжување на QT интервалот
Гастроинтестинални нарушувања	
Многу чести	Констипација
Чести	Дијареја
Хепатобилијарни нарушувања	
Чести	Зголемени нивоа на хепатални трансаминази *
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Помалку чести	Осип

* Се појавиле со слична фреквенција кај пациенти што примале споредлива терапија.

Опис на поедини несакани дејства

Како и кај другите 5-HT₃ антагонисти, за гранисетрон биле пријавени промени во ЕКГ, вклучувајќи и продолжување на QT интервалот (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот на лекот. Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 тат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>



4.9 Предозирање

Не постои посебен антидот за гранисетрон. Во случај на предозирање со инјекција, треба да се користи симптоматски третман. Пријавени се дози до 38,5 mg гранисетрон администрирани како единечна инјекција, кои биле проследени со симптоми на лесна главоболка, но не се пријавени други несакани дејства.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антиеметици и антинуаузанти, антагонисти на серотонин (5-HT₃).
АТС код: A04AA02

Невролошки механизми, гадење и повраќање посредувани од серотонин

Серотонинот е главниот невротрансмитер кој е одговорен за емезата по хемотерапија или радиотерапија. 5-HT₃ рецепторите се наоѓаат на три локации: завршетоци на вагусниот нерв во гастроинтестиналниот тракт и зоните на активирање на хеморецепторот лоцирани во областа *postrema* и јадрото на *tractus solitarius* на центарот за повраќање во мозочното стебло. Зоните на активирање на хеморецепторот се наоѓаат на каудалниот крај на четвртата комора (област *postrema*). Оваа структура нема ефективна крвно-мозочна бариера и открива еметични агенси и во системската циркулација и во цереброспиналната течност. Центарот за повраќање се наоѓа во медуларните структури на мозочното стебло. Добива значајни стимулации од зоните на активирање на хеморецепторот и вагусна и симпатична стимулација од цревата.

По изложеност на зрачење или цитотоксични супстанции, серотонинот (5-HT) се ослободува од ентерохромафинските клетки во слузницата на тенкото црево, кои се во непосредна близина на вагусните аферентни неврони на кои што се наоѓаат 5-HT₃ рецепторите. Ослободениот серотонин ги активира вагусните неврони преку 5-HT₃ рецепторите што на крај доведува до сериозен еметички одговор посредуван преку зоната на активирање на хеморецепторот во областа *postrema*.

Механизам на дејство

Гранисетрон е потентен антиеметик и високо селективен антагонист на 5-хидрокситриптами (5-HT₃) рецепторите. Студиите за врзување со радиоактивни агенси докажале дека гранисетронот има занемарлив афинитет за другите типови на рецептори, вклучувајќи ги местата за врзување на 5-HT и допамин D₂.

Гадење и повраќање предизвикано од хемотерапија и радиотерапија

Докажано е дека интравенозно администрираниот гранисетрон спречува гадење и повраќање поврзани со хемотерапија на канцер кај возрасни и деца на возраст од 2 до 16 години.

Постоперативно гадење и повраќање

Докажано е дека интравенозно администрираниот гранисетрон е ефикасен за превенција и третман на постоперативно гадење и повраќање кај возрасни.

Фармаколошки својства на гранисетрон

Била пријавена интеракција со невротропни и други активни супстанции преку неговата активност на цитохром P450 (погледнете во точка 4.5).

Ин витро студиите покажале дека изоформите 3A4 на цитохром P450 (вклучени во метаболизмот на некои од главните наркотични лекови) не се менуваат од страна на гранисетрон. Иако се покажа дека кетаконазол ја инхибира оксидација на гранисетронскиот прстен ин витро, оваа активност не се смета за клинички релевантна.

Иако е забележано продолжување на QT интервалот при употребата на 5-HT₃ рецепторни антагонисти (погледнете во точка 4.4), овој ефект е со таква појава и интензитет што нема клиничко значење за нормалните индивидуи. Како и да е, препорачливо е да се следат ЕКГ и клиничките абнормалности при истовремено лекување на пациенти со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот (погледнете во точка 4.5).

Педијатриска популација

Клиничката примена на гранисетрон била пријавена од страна на Candiotti et al. Станува збор за една проспективна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа студија со паралелни групи



во која биле испитувани 157 деца на возраст од 2 до 16 години подложени на некој вид на операција. Кај повеќето пациенти била забележана целосна контрола на постоперативното гадење и повраќање во текот на првите 2 часа по операцијата.

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетиката на пероралната администрација е линеарна до доза што е за 2,5 пати поголема од препорачаната доза кај возрасните. Од опсежната програма за утврдување на дозите јасно е дека антиеметичката ефикасност не е недвосмислено поврзана со администрираните дози или плазматските концентрации на гранисетрон.

Четирикратното зголемување на почетната профилактична доза на гранисетрон немало никаков ефект во однос на процентот на пациенти кој реагирал на третманот или во траењето на контролата на симптомите.

Дистрибуција

Гранисетрон е широко распространет, со просечен волумен на дистрибуција од приближно 3 l/kg. Врзувањето за плазматските протеини изнесува приближно 65%.

Биотрансформација

Гранисетрон се метаболизира првенствено во црниот дроб со оксидација проследена со конјугација. Главните соединенија се 7-ОН-гранисетрон и неговите сулфатни и глукуронидни конјугати. Иако биле забележани антиеметички својства за 7-ОН-гранисетрон и индазолин N-десметил гранисетрон, малку е веројатно дека тие значително придонесуваат за фармаколошката активност на гранисетрон кај човекот. Ин витро студиите на микрозомалните клетки на црниот дроб покажуваат дека главниот пат на метаболизирање на гранисетрон е инхибиран од страна на кетоназол, сугерирајќи на метаболизам со посредство на изоморфите 3A на цитохром P450 (погледнете во точка 4.5).

Елиминација

Клиренсот претежно се должи на хепаталниот метаболизам. Уринарното излучување на непроменет гранисетрон изнесува во просек 12% од дозата, додека уринарното излучување на метаболитите изнесува околу 47% од дозата. Остатокот се излучува преку фецесот во форма на метаболити. Просечниот плазматски полуживот кај пациенти при перорална и интравенозна администрација е приближно 9 часа, со широка варијабилност помеѓу субјектите.

Фармакокинетика кај посебни популации

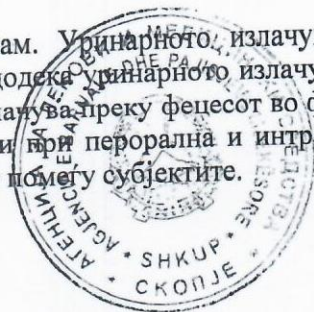
Ренална слабост

Кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција, податоците укажуваат дека фармакокинетските параметри по единечна интравенозна доза се генерално слични на оние кај нормалните испитаници.

Хепатално нарушување

Кај пациенти со хепатално нарушување поради присуство на неоплазми на црниот дроб, вкупниот плазматски клиренс на интравенозната доза е приближно преполовен во споредба со пациенти без хепатално нарушување. И покрај овие промени, не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.2).

Постари пациенти



Кај постарите лица после единечни интравенозни дози, фармакокинетските параметри биле во рамките на пронајдените кај лицата што не и припаѓаат на постарата популација.

Педијатрија

Кај деца, по единечни интравенозни дози, фармакокинетиката е слична на онаа кај возрасните кога соодветните параметри (волумен на дистрибуција, целосен плазматски клиренс) се нормализираат врз основа на телесната тежина.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторена доза, репродуктивна токсичност и генотоксичност. Студиите за канцерогеност не откриваат посебна опасност за луѓето кога лекот се користи при препорачаната доза за човекот. Меѓутоа, кога се администрира во повисоки дози и подолг временски период, ризикот од канцерогеност не може да се исклучи.

Студијата со клонирани срцеви јонски канали кај луѓето покажа дека гранисетрон има потенцијал да влијае на срцевата реполаризација преку блокада на HERG калиумовите канали. Се докажа дека гранисетрон ги блокира и натриумовите и калиумовите канали, што потенцијално влијае и на деполаризацијата и на реполаризацијата преку продолжување на интервалите на PR, QRS и QT. Овие податоци помагаат да се разјаснат молекуларните механизми преку кои се случуваат одредени ЕКГ промени (особено продолжување на QT и QRS интервалите) поврзани со оваа класа на лекови. Сепак, не постои промена на срцевата стапка, крвниот притисок или ЕКГ трагата. Доколку дојде до промени, тие вообичаено немаат клиничко значење.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид
Лимонска киселина монохидрат
Хлороводородна киселина
Натриум хидроксид
Вода за инјекции



6.2 Некомпатибилности

Како општа претпазливост, гранисетрон не треба да се меша во раствор со други лекови. Профилактичната администрација на гранисетрон треба да се заврши пред почетокот на цитостатичката терапија.

6.3 Рок на употреба

Ампулите гранисетрон имаат рок на употреба од 3 години.
Откако ќе се отворат, и по разредувањето со препорачаниот разредувач, ампулите имаат рок на употреба од 24 часа.

6.4 Начин на чување

Ампулите чувајте ги во надворешната картонска кутија за да ги заштитите од светлина.
Да не се замрзнува.

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Гранисетрон е достапен во безбојни стаклени ампули во пакувања со една или пет ампули, во надворешна картонска кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Подготовка на инфузијата

Возрасни: За да се подготви доза од 3 mg, од ампулата се извлекуваат 3 ml и се разредуваат или до 15 ml со 0,9% раствор на натриум хлорид за инјектирање (за болусна администрација) или во течност за инфузија до вкупен волумен од 20 до 50 ml во било кој од следниве раствори: 0,9% раствор на натриум хлорид за инјектирање; 5% гликозен раствор за инјектирање; Натриум лактат за инјектирање. Не треба да се користат други разредувачи.

Деца: За да се подготви дозата од 40 µg/kg, соодветниот волумен (до 3 ml) се извлекува од ампулата и се разредува со течност за инфузија (како кај возрасните) до вкупен волумен од 10 до 30 ml.

Идеално, интравенските инфузии на гранисетрон треба да бидат подготвени во моментот на администрација. По разредувањето (погледнете погоре) рокот на употреба изнесува 24 часа кога се чува на собна температура при нормално осветлување во затворен простор заштитено од директна сончева светлина. Растворот не смее да се користи после 24 часа. Ако се чува по подготовката, инфузиите со гранисетрон мора да бидат подготвени под соодветни асептични услови.

Како мерка на општа претпазливост, гранисетрон не треба да се меша во раствор со други лекови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. Име и адреса на производителот:

Mefar İlac Sanayii A.S., – Pendik, Истанбул /Турција



8. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ ВО Р.Северна Македонија

Галинос Фарм ДОО Илинден
Ул. 34 бр. 5А Илинден, Илинден
Тел 02/2552-666

БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2022