

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. Име на лекот, јачина и фармацевтска дозирана форма

Китрил ®, филм обложена таблета 1mg

2. Квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција и ексципиенсите

Активна компонента: гранисетрон хидрохлорид

Филм обложените таблети содржат 1mg на гранисетрон (free base equivalent).

3. Фармацевтска дозирана форма

Филм обложена таблета.

4. Клинички податоци

4.1 Терапевтски индикации

Китрил е индициран за превенција и терапија (контрола) на:

а) акутна и задоцнета наузеа и повраќање пропратени со хемотерапија и радиотерапија

б) пост - оперативна наузеа и повраќање

4.2 Дозирање и начин на употреба

3.2.1 Стандардно дозирање

Возрасни

Таблети

Превенција: 1mg два пати на ден или 2mg еднаш на ден во период од една недела после хемотерапијата. Првата доза на Китрил треба да биде аплицирана во време од 1 час пред да започне терапијата.



Handwritten signature in blue ink.

1
Handwritten signature in blue ink.

Радиотерапија која предизвикува наузеа и повраќање (RINV)

Возрасни

Перорални таблети: 2mg еднаш на ден во период од една недела после радиотерапијата. Првата доза на Китрил треба да биде аплицирана за време од 1 час пред да се започне со терапијата.

Деца

Нема доволно информации за да се препорача употребата на Китрил во превенција и терапија на RINV кај деца.

Пост-оперативни наузеа и повраќање (PONV)

Деца

Нема доволно информации кои препорачуваат употреба на Китрил во превенција и терапија на постоперативни наузеа и повраќање кај деца.

Посебни инструкции при дозирање

Посиари пациенти: Не е потребно прилагодување на дозата.

Ренални општеувања: Не е потребно прилагодување на дозата.

Хепатални општеувања: Не е потребно прилагодување на дозата.

4.3 Контраиндикации

Китрил е контраиндициран кај пациенти со хиперсензитивност на гранисетрон или негови ексципиенси.



4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Бидејќи Китрил може да го намали мотолитетот на дисталните делови на цревата, пациентите со знаци на субакутни интестинални опструкции треба да бидат надгледувани после апликацијата на Китрил.

Како и кај другите 5-HT₃ антагонисти, пријавени се случаи на ECG модификации вклучувајќи пролонгирање на QT. Овие ECG промен и со Китрил биле минорни и генерално немале клиничко значење, без податоци за проаритмија. Сепак, кај пациенти со пре-егзистирачка аритмија или кардијални заболувања, ова може да доведе до клинички последици. Затоа, треба да се внимава кај пациенти со кардијални коморбидитети, кај пациенти со кардио-токсична хемотерапија и/или со истовремени абнормалности на електролитите.

4.5 Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција

Китрил во испитувања изведувани на глодари не го индуцира или не го инхибира цитохром P450 - ензимски систем кој учествува во метаболизирање на лековите и не ја инхибира активноста на било кој добро опишани P450 субфамии испитувани во ин витро истражувања.

Кај луѓето, индуцирањето на ензимите на хепарот со фенобарбитал резултира со зголемување на тоталниот плазма клиренс на интравенозниот Китрил за приближно една четвртина. Во ин витро хумани микросомални испитувања, кетоконазол ја инхибира оксидацијата на прстенот на Китрил. Како и да е, постоењето на недоволната вредност на односот pK/pD со гранисетрон, нема да предизвика клинички последици. Китрил кај луѓе безбедно е аплициран со бензодиазепини, неуролептици и антиулцеративни лекови, кои најчесто се препишани со антиеметична терапија. Дополнително, Китрил не покажува видлива интеракција со препарати кои се користат при еметогенична канцер хемотерапија.

Не се изведувани специфични интеракциони испитувања на анестезирани пациенти, но Китрил е безбедно аплициран со често употребуваните



анестетични и аналгетични агенси. Дополнително, активноста на на цитохром P-450 субфамилија 3A4 (вклучени во метаболизмот на некои од главните наркотични аналгетични агенси) не се менува (модифицира) со Китрил.

Како и кај другите 5-HT₃ антагонисти, пријавени се случаи на ECG модификации вклучувајќи пролонгирање на QT. Овие ECG промени со Китрил биле минорни и генерално немале клиничко значење, без податоци за проаритмија. Сепак, кај пациенти со пре-егзистирачка аритмија или кардијални заболувања, ова може да доведе до клинички последици.

4.6 Бременост и доење

Не се изведувани испитувања на бремени жени и не се знае дали гранисетрон се екскретира преку мајчиното млеко. Употребата на Китрил за време на бременоста или лактацијата треба да биде ограничено во ситуации кога потенцијалната добивка го надминува ризикот за дејство на фетусот или доенчето.

4.7 Ефекти на способноста за возење и управување со машина

Кај здрави субјекти, не се забележани релевантни клинички ефекти на EEG во мирување или на изведување на психометрични тестови после интравенска апликација на Китрил во било која доза користена при тестирањето (доза до 200 ug/kg). Нема податоци кои укажуваат на ефектите на Китрил на способноста на возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Клинички испитувања

Китрил бил добро поднесен при испитувања вршени на луѓе. Како заеднички карактеристики со другите лекови од оваа група објавени се: главоболка и констипација. Како ретки случаи на хиперсензитивни



реакции објавени се исипи и анафилаксија. Забележано е покачување на хепаталните трансаминази и слична фреквенција кај пациенти кои примале споредбена терапија.

Како и кај другите 5-HT₃ антагонисти, пријавени се случаи на ECG модификации вклучувајќи пролонгирање на QT. Овие ECG промени со Китрил биле минорни и генерално немале клиничко значење, без податоци за проаритмија (Види дел Мерки на претпазливост, Општо и Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција).

Постмаркетинг испитувања

Искуството за пост-маркетинг безбедноста кое се заснова на 4 милиони пациенти е во согласност со информациите за безбедноста при клиничките испитувања.

За ECG модификации, види дел Несакани ефекти, Клинички испитувања.

4.9 Предозирање

Нема специфичен антидот за Китрил. Во случај на предозирање со Китрил, треба да биде дадена симптоматска терапија. Извештајот за предозирање со доза до 38.5mg на гранисетрон хидрохлорид како поединечна инјекција не покажува симптоми или само појава на мала главоболка.

5. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски својства

Механизам на дејство

Серотонинските рецептори на 5-HT₃ типот се лоцирани периферно на вагалните нервни завршетоци и централно на хеморецепторната тригер зона на постремниот дел. За време на хемотерапијата која предизвикува повраќање, мукозните ентохромафински клетки кои ослободуваат



серотонин, кој ги стимулира 5-HT₃ рецепторите. Со ова доаѓа до вагално аферентно празнење, со што се предизвикува повраќање.

Китрил е потенцијален антиеметик и високо селективен антагонист на 5-хидротриптамин (5-HT₃) рецептори. Испитувањата за радиолигандните врзувања покажале дека Китрил има афинитет за други видови на рецептори вклучувајќи ги 5-HT и допамин D₂ врзувачки места.

5.2 Фармакокинетески својства

Абсорпција

Абсорпцијата на Китрил е брза и комплетна, иако пероралната биорасположивост е редуцирана за околу 60% како резултат на прв помин на метаболизмот. Храната нема влијание врз пероралната биорасположивост.

Дистрибуција

Китрил има широка дистрибуција, со среден волумен на дистрибуција од приближно 3 l/kg. Врзани плазма протеини се приближно 65%.

Метаболизам

Патиштата на биотрансформација вклучуваат Н-деметилација и оксидација на ароматичниот прстен пропратена со конјугација. Ин витро микрозомалните испитувања на црниот дроб покажуваат дека главниот пат на метаболизирање на гранисетрон е инхибиран од кетоназол, што се должи на метаболизмот посредуван од цитохром P-450 3A субфамилијата.

Екскреција

Клиренсот е претежно со хепатален метаболизам. Уринарната екскреција на непроменет Китрил е во просек 12% од дозата, додека на метаболитите изнесува околу 47% од дозата. Остатокот се екскретира преку фецесот во форма на метаболити.



Фармакокинетиката на перорално и интравенозно аплициран Китрил не покажува обележани девијации од линеарната фармакокинетика за перорални дози до 2,5 пати и интравенозни дози до 4 пати од препорачаните клинички дози.

Резултатите од испитувањето на здрави машки волонтери покажале дека системската дистрибуција на 3мг гранисетрон од интрамускулна инјекција е побавна од 5 интравенозна инфузија дадена за 5 минути (што укажува на помала C-max и покасно T-max). Во други случаи, фармакокинетиката на гранистерон е виртуелно нејасна кога се аплицира на два различни начина.

Фармакокинетика кај специјални популации

Ренални испитувања: Кај пациенти со тешки ренални оштетувања, податоците укажуваат дека фармакокинетските параметри после поединечна интравенозна доза главно се слични со оние кај нормални субјекти.

Хепатални испитувања: Кај пациенти со штетувања на хепарот кои се должат на неопластични нарушувања на хепарот, тоталниот плазма клиренс од интравенозна доза бил приближно половина споредено со истиот кај пациенти без хепатални нарушувања. Покрај овие промени, не е потребно прилагодување на дозата.

Постари: Кај постари субјекти после поединечни интравенозни дози, фармакокинетските параметри биле во граници на вредности кои се најдени кај млади пациенти.

Деца: Кај деца, после поединечни интравенозни дози, фармакокинетиката е слична како кај возрасните кога соодветните параметри (волумен на дистрибуција, тотален плазма клиренс) се нормални за телесната тежина.



5.3 Предклинички податоци за безбедноста

При ин виво и ин витро системски тестови изведувани на цидачи и животни од други фамилии покажано е дека Китрил нема мутагено дејство и исто така нема податоци за пореметување на синтеза на ДНА што укажува на тоа дека Китрил не е генотоксичен.

Стаорци и кучиња третирани перорално со Китрил, еднаш дневно во период од 12 месеци немало токсични дејства кога бил даван во дози од најмалку 125 пати од интравенозната/перорална клиничка доза.

Кај стаорци и глувци третирани перорално во време од 2 години, не се забележани несакани ефекти при користење на дози 25 пати од клиничката доза. При повисоки дози, Китрил предизвикува пролиферација на клетките во црниот дроб кај стаорец и хепатоцелуларни тумори кај стаорци и глувци. Затоа поради ова Китрил треба да се препишува само во препорачани дози и индикации.

Влијание врз фертилноста

Кај старци, Китрил не покажал несакани ефекти на репродуктивноста, фертилноста или врз пре и пост наталниот развој.

Терапогеноста

Кај стаорци и зајци не се забележани тератогени ефекти.

5.4 Ефикасност/ клинички студии

Хемотерапија-индуцира наузеа и повраќање

Китрил аплициран интравенозно или перорално при канцер хемотерапија се покажал како превентива за наузеа и повраќање кај возрасни и деца од 2 до 16 години.

Значење - кое индуцира наузеа и повраќање



Китрил аплициран перорално се покажал како ефективен во превенција на наузеа и повраќање поврзани со цело тело или фракционирана абдоминална ирадијација кај возрасни. Ефикасноста кај деца при контролни клинички испитувања не е објавена.

Постоперативни наузеа и повраќање

Китрил аплициран интравенозно се покажал како ефективен за превенција и терапија на постоперативни наузеа и повраќање кај возрасни. Ефикасноста кај деца при контролни клинички испитувања не е објавена.

6 Фармацевтски податоци

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Натриумов скробен гликолат

Микрокристална целулоза

Магнезиум стеарат

Филм обложена маса:

Хипромелоза

Титаниум диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Полисорбат 80

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци.

6.3 Рок на траење

Филм обложени таблети: Две (2) години



Овој медицински производ не треба да биде употребуван после изминување на рокот на траење (EXP) што е прикажан на надворешното пакување.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува подалеку од дофат на деца.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадни материјали

Нема податоци.

7. Носител на одобрение за ставање на лек во промет

ХОФФМАНН-ЛА РОШЕ ЛТД од Швајцарија - ПРЕТСТАВНИШТВО во Р.Македонија.

8. Број на одобрение за ставање на лек во промет

Реф. Бр. 15-13217/08

30.10.2008

9. Дата на ревизија на текстот

Јануари, 2009.

