

1. Име на лекарственото средство

Kytril (Кайтрил)

2. Количествен и качествен състав

INN: Granisetron

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 3046/19.01.04

601/19.12.00

Kytril tablets	Kytril Paediatric Solution	Kytril Solution for injection
1mg	200 mcg/ml	1mg/ml
2mg		3mg/3ml

3. Лекарствена форма

Орално:

Таблетки: бели, триъгълни, с филмово покритие таблетки, съдържащи 1mg или 2mg гранизетрон свободна база еквивалент.

Разтвор: прозрачен разтвор с цвят и вкус на портокал (200mcg / ml) на гранизетрон свободна база еквивалент.

Парентерално приложение:

Разтвор за инфузия: съдържаща стерилен, прозрачен разтвор (1mg за ml) на гранизетрон свободна база еквивалент в изотоничен, физиологичен разтвор. Съдържанието позволява изтеглянето на 3ml. Включени са допълнително 6 % компенсаторен обем.

Разтвор инжекционен: съдържащ стерилен, прозрачен разтвор (1mg за ml) на гранизетрон свободна база еквивалент в изотоничен, физиологичен разтвор. Съдържанието позволява изтеглянето на 1ml. Включени са допълнително 15 % компенсаторен обем.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Kytril е показан за предотвратяване и лечение (овладяване) на

- тежка форма на гадене и повръщане, свързана с химиотерапия или лъчелечение и гадене и повръщане вследствие на химиотерапия и лъчелечение^{27,28,51,52,53}
- пост-оперативно гадене и повръщане.^{58,59,60}

4.2. Дозировка и начин на приложение

Химиотерапия и лъчелечение или цитостатична терапия, индуциращи гадене и повръщане

ВЪЗРАСТНИ

Орално:

1mg два пъти дневно или 2mg веднъж дневно до една седмица след цитостатичната терапия.

Първата доза Kytril трябва да бъде дадена 1 час преди началото на цитостатичната терапия.



Парентерално:

Интравенозно:

Превантивно:

Единична доза от 3mg Kytril или като бавна интравенозна инжекция (над 30 секунди) или под формата на интравенозна инфузия, разредена в 20 до 50ml инфузионна течност и направена повече от 5 минути преди началото на цитостатичната терапия.^{27,54}

Лечение:

Трябва да се въведе единична доза Kytril или като бавна интравенозна инжекция (над 30 секунди) или под формата на 5 минутна инфузия. При необходимост, могат да се предпишат допълнителни дози Kytril за лечение, най-малко 10 минути след предишната доза.^{1,2,3,4}

Максималната доза Kytril, която може да бъде предписана за период от 24 часа не трябва да надвишава 9mg.

Комбиниране с кортикостероид:

Ефикасността както на оралния така и на интравенозния Kytril може да бъде повишена чрез интравенозно прибавяне на кортикостероид. Напр., 8-20mg дексаметазон, приложени преди началото на цитостатичната терапия, или 250mg метилпреднизолон преди началото на химиотерапията и отново непосредствено след края на химиотерапията.

Интрамускулно:

Превантивно:

Единична доза от 3mg Kytril трябва да се приложат интрамускулно, 15 минути преди началото на цитостатичната терапия. При необходимост, могат да се приложат две последващи дози от 3mg Kytril за период от 24 часа.

Максималната доза Kytril, която се прилага за период от 24 часа не трябва да надвишава 9mg.

Максимална доза и продължителност на лечението

При клинични опити, пациентите са приемали общо доза от 20mg Kytril таблетки или 160mcg/kg Kytril интравенозно за един ден.^{1,2,5,6,7}

Има клиничен опит с пациенти, приели общо 28mg Kytril таблетки за повече от 14 дни или 600mcg/kg Kytril интравенозно за повече от 5 дни.^{8,9}

ДЕЦА

Орално:

20mcg/kg (до 1mg) два пъти дневно по време на цитостатичната терапия.^{64, 65}

Първата доза Kytril трябва да се приеме в рамките на един час преди началото на цитостатичната терапия.

Парентерално:

Интравенозно:

Трябва да се приложи единична доза от 40mcg/kg телесно тегло (до 3 mg) под формата на интравенозна инфузия, разредена в 10 до 30ml инфузионна течност и приложена 5 минути преди началото на цитостатичната терапия.

При необходимост, за период от 24 часа, може да бъде приложена една допълнителна доза от 40mcg/kg. Тази допълнителна доза не трябва да бъде прилагана поне 10 минути след първоначалната инфузия.



Интрамускулно:

За сега няма достатъчно данни относно препоръките за интрамускулно приложение на Kytril при деца.

Възрастни над 60 години

Както при възрастни.

При бъбречно увреждане

Както при възрастни.

При чернодробно увреждане

Както при възрастни.

СЛЕД-ОПЕРАТИВНО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

Възрастни

Превантивно:

Трябва да се приложи единична доза от 1mg Kytril под формата на бавна интравенозна инжекция (над 30 секунди) преди въвеждане на анестезията.

Лечение:

Трябва да се приложи единична доза от 1mg Kytril чрез бавна интравенозна инжекция (над 30 секунди).

Максимална доза и продължителност на лечението

Пациенти, подложени на анестезия при планови операции, са приемали общо доза от 3mg Kytril iv за един ден.

Деца

Няма опит в употребата на Kytril за предотвратяване и лечение на пост-оперативно гадене и повръщане при деца.

Възрастни над 60 години

Както при възрастни.

При бъбречно увреждане

Както при възрастни.

При чернодробно увреждане

Както при възрастни.

4.3. Противопоказания

Kytril е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към granisetron и другите съставки.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Тъй като Kytril може да забави чревния мотилитет, пациенти с признаци за суб-акутна интестинална обструкция трябва да бъдат наблюдавани внимателно след прилагане на Kytril.^{1-5, 8}

Не се изискват специални предпазни мерки при възрастни над 60 години или пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания.



Kytril перорален разтвор съдържа натриев бензоат.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Kytril не индуцира и не инхибира лекарствената метаболитна, ензимна система на цитохром P₄₅₀ при изследвания с гризачи¹⁰⁻¹³ и не инхибира активността на добре обособените P₄₅₀ суб-групи, изследвани в in vivo изследвания.^{61,62} При хора, индукцията на чернодробния ензим с фенобарбитал води до увеличаване с една четвърт на общия плазмен клирънс на интравенозно приложен Kytril.¹⁴ При in vitro изследвания с човешки микросоми, кетоконазол инхибира окислението на пръстена на Kytril.⁶¹ Въпреки това, имайки пред вид отсъствието на рK/pD връзка при гранизетрон, се смята, че тези промени не водят до клинични последици.

Kytril е прилаган безопасно при хора заедно с бензодиазепини, невролептици и противоязвени медикаменти, обикновено предписвани при антиеметично лечение.¹⁵⁻¹⁷ В допълнение, Kytril не показва явни взаимодействия с еметогенни ракови химиотерапии.¹⁸

Не са провеждани специфични изследвания за взаимодействия при анестезирани пациенти, но Kytril е бил прилаган безпроблемно с обикновено използваните наркотични и аналгетични агенти.⁶³ Като допълнение, активността на 3A4, подгрупа на цитохром P₄₅₀ (участваща в метаболизма на някои от главните наркотични, аналгетични средства), не се модифицира от Kytril.^{61,62}

4.6. Бременност и кърмене

При плъхове, Kytril няма отрицателен ефект върху репродуктивността, фертилитета или върху пре- и пост-наталното развитие.¹⁹⁻²² Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци.²³⁻²⁶ Тъй като няма опит с употребата на Kytril по време на човешка бременност или лактация, неговата употреба трябва да бъде ограничена до случаите, когато потенциалните предимства за майката оправдават потенциалния риск за ембриона или кърменото дете.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При здрави индивиди, не са наблюдавани клинично значими ефекти върху направената им в покой електроенцефалограма, нито пък при извършването на психометрични тестове след прилагането на Kytril i.v. , при различните прилагани дози (до 200mcg/kg).²⁷ Няма данни за ефекта на Kytril върху способността за шофиране.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични изследвания: Общо Kytril се понася добре при клинични изследвания с хора.^{27,28} Както и при другите лекарства от този клас при клиничните опити са докладвани главоболие и констипация. Те са били леки до умерени по характер и поносими за пациентите. Докладвани са редки случаи на свръхчувствителна реакция, понякога остра (напр. анафилаксия). Също така са докладвани и други алергични реакции, включващи лек кожен обрив. Рядко са наблюдавани краткотрайни повишения на стойностите на чернодробните трансминази и те с честота подобна на тази при пациенти, приемащи алтернативна терапия.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране с Kytril трябва да се приложи симптоматично лечение. Имало е случаи на предозиране както с интравенозната, така и с оралната форма. Докладвано е предозиране с единична инжекция до 38.5mg гранизетрон хидрохлорид без симптоми или само с наличието на слаб главоболие. Няма специфичен антидот за Kytril.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Kytril

- е силен антиеметик и високо селективен антагонист на 5-хидрокситриптами (5-HT₃) рецепторите.^{29, 30, 31} Изследвания с белязани с радиоизотопни лиганди показват, че Kytril има незначителен афинитет към други видове рецептори, включително и към 5-HT и допамин D₂ свързващите места.
- е ефективен приет орално, (профилактично), и интравенозно, (както профилактично, така и чрез интервенция) за премахване гаденето и повръщането, предизвикани от прилагането на цитотоксични лекарства или от рентгеново облъчване на цялото тяло.^{33,34,35}
- е ефективен интравенозно, за предотвратяване и лечение на пост- оперативно гадене и повръщане.^{58,59}
- не оказва влияние върху плазмените нива на пролактин или алдостерон.^{27, 28}

5.2. Фармакокинетични свойства

A. Общи характеристики^{27,28}

- Абсорбция

Kytril се абсорбира бързо и напълно, макар че бионаличността при орален прием се редуцира до около 60 % в резултат на метаболизма при първо преминаване. Като цяло бионаличността след орален прием не се повлиява от храната.

- Разпределение

Kytril се разпределя широко, със средни обеми на разпределение около 3 L/kg.; свързването с плазмените протеини е около 65 %.

- Биотрансформация

Пътят на биотрансформация включва N-диметилиране и оксидация на ароматния пръстен, последвано от конюгация.

- Елиминиране

Клирънсът е предимно чрез чернодробен метаболизъм. Екскрецията на непроменения Kytril в урината е средно 12 % от дозата, докато количеството на метаболитите е около 47 % от дозата. Останалата част се екскретира с фекалиите под формата на метаболити. Средният плазмен полуживот при пациенти след орален и интравенозен прием е приблизително 9 часа, с широки разлики при отделните индивиди.

- Фармакокинетиките на оралния и интравенозен Kytril не показват явни отклонения от линейните фармакокинетики на орални дози до 2,5-пъти и интравенозни дози до 4-пъти от клинично препоръчана доза.
- Резултатите от изследване с хора - мъже доброволци показват, че системното доставяне на 3mg гранизетрон при интрамускулно инжектиране е по-бавно от това при 5 минутна интравенозна инфузия (както е показано от по-ниското C_{max} и по-късното T_{max}).

В друго отношение, фармакокинетиките на гранизетрон са фактически неразличими при прилагането чрез двата начина.⁶⁶



Б. Характеристики при пациента ^{27,28}

- Не съществува ясно съотношение между плазмената концентрация на Kytril и антиеметичната му ефикасност. Може да се постигне клиничен резултат дори когато не може да се открие Kytril в плазмата.
- При пациенти над 60 години, фармакокинетичните параметри след единични интравенозни дози са в нормите, установени при другите индивиди.
- При пациенти с остра бъбречна недостатъчност, данните показват, че фармакокинетичните параметри след единична интравенозна доза като цяло са подобни на тези при индивиди с нормална бъбречна функция.
- При пациенти с чернодробни увреждания, поради наличието на чернодробни новообразувания, общия плазмен клирънс на интравенозната доза е приблизително наполовина, в сравнение с този при пациенти без чернодробни проблеми. Въпреки тези промени, не се налага корекция на дозата.
- При деца, фармакокинетиката след единични интравенозни дози са подобни на тези при възрастни, след нормализиране на съответните параметри (обем на разпределение, общ плазмен клирънс) по отношение на телесното тегло. ^{55,56}

5.3. Предклинични данни за безопасност

- Плъхове и кучета третирани с орална форма на Kytril, веднъж дневно, в продължение на 12 месеца, не показват симптоми на токсичност дори и при дози, 125 пъти по-високи от интравенозната / орална клинична доза. ^{36,37}
- Kytril не е мутагенен при използването на *in vivo* и *in vitro* тест-системи с клетки на бозайници и други видове ³⁸⁻⁴⁸ и няма данни за извънпланова синтеза на ДНК, което показва, че Kytril не е генотоксичен. ^{49,50}
- При по-високи дози, Kytril индуцира клетъчната пролиферация в черния дроб на плъхове и хепатоцелуларни тумори при плъхове и мишки, когато са били третирани орално през целия им живот (2 години). При 2-годишни изследвания с гризачи, при дози 25 пъти по-високи от интравенозната клинична доза, не е наблюдавано образуване на хепатоцелуларни тумори.

В заключение, Kytril е даван на плъхове и кучета в продължение на 12 месеца, при съществено по-високи дози от клиничната доза без неблагоприятни последствия. Въпреки установеното образуване на хепатоцелуларни тумори при високи дози лекарство, давани на гризачи през целия им живот, не се смята, че краткотрайната употреба на Kytril представлява риск за безопасното му приложение като антиеметик при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Орално:

Таблетка:

		mg / таблетка
Lactose Monohydrate		138.8
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910	8.0	
Sodium Starch Glycollate		10.0
Microcrystalline Cellulose		40.0
Magnesium Stearate		1.0
Purified water		q.s.



KYTRIL (Oral / Intravenous)
Кратка Характеристика на продукта

Филмова обвивка:	
Opadry YS-1-7003	6.0 в които се съдържат:
Hydroxypropyl Methylcellulose	3.58
Titanium Dioxide (EEC 171)	1.88
Polyethylene Glycol (PEG 400)	0.48
Polysorbate 80 (EEC 433)	0.06

Разтвор:	
Sorbitol	1mg
Sodium benzoate	5mg
Citric acid anhydrous	12.5mg
Orange flavour D3798	0.005ml
Orange flavour D2362	0.005ml
FD&C yellow No 6 E110	0.25ml
Water purified to	5ml

Парентерално:

Интравенозно:

Ампула (3mg/3ml) / * Флакон с единична доза / Ампула за единична употреба

Sodium Chloride, Water for Injection	27.0
Water for injection	to 3.0ml

*Солна киселина и/или Натриева основа могат да бъдат използвани за корекция на рН при необходимост, при предварително напълнените спринцовки и флакона с единична доза респективно.

6.2. Физико – химични несъвместимости

Интравенозно:

- Профилактичното приложение на Kytril трябва да се извърши преди началото на цитостатичната терапия или въвеждането на анестезия.
- Като основна предпазна мярка, Kytril не трябва да се смесва с разтвор на други лекарства, освен с този на Dexamethasone sodium phosphate.
- Смесването на гранизетрон хидрохлорид и дексаметазон натриев фосфат е съвместимо в концентрации от 10 до 60 µg/mL гранизетрон и 80 до 480 µg/mL дексаметазон фосфат или в 0,9 % натриев хлорид или в 5 % глюкоза интравенозни инфузионни разтвори.
- Смесените разтвори имат срок на годност до 24 часа.

6.3. Срок на годност

Таблетки: 3 години.

Разтвор за орално приложение: 3 години

Ампули (1mg/1ml) и (3mg/3ml): 3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Ампули (1mg/1ml) и (3mg/3ml) и монодозови флакони / монодозови ампули:

Да се съхраняват защитени от светлина и при температура под 30°C.

Да не замръзва.



Разтвор за орално приложение:

Шишетата трябва да се съхраняват при температура под 30С и да се затварят плътно след частична употреба.

6.5. Данни за опаковката

Таблетки

1mg: блистер, съдържащ 2 или 10 таблетки в опаковка.

2mg: блистер, съдържащ 5 таблетки в опаковка.

Разтвор за орално приложение:

Кафяво, стъклено шише опаковано в отделна картонена опаковка 30ml.

Интравенозна инжекция:

- Прозрачни стъклени ампули (1mg/1ml) или (3mg/3ml), опаковани в кутии по 5 ампули.

6.6. Препоръки за употреба

Приготвяне на инфузията

Възрастни: (доза от 3mg): изтеглят се 3ml от ампулата и се разтварят в инфузионен разтвор, до общото количество от 20 до 50ml в някоя от следващите разтвори: 0,9 % sodium chloride B.P., 0,18 % sodium chloride и 4 % dextrose B.P., 5 % dextrose, Hartmann's solution, sodium lactate и mannitol.

Деца: (доза от 40 mcg/kg): подходящото количество се изтегля (до 3ml от ампулата или до 1ml от монодозовия флакон) и се разтваря в инфузионен разтвор (както при възрастни) до общото количество от 10 до 30ml.

Най-добре интравенозните инфузии на Kytril да се приготвят по време на приложението. Въпреки това Kytril е показал стабилност за най-малко 24 часа в посочените разтвори, когато са съхранявани при температура на обкръжаващата среда при нормална вътрешна светлина (естествена дневна светлина, допълнена от флуоресцираща светлина).

Интрамускулно инжектиране

Kytril ампули за интрамускулно инжектиране.

Дозирание на пероралната суспензия

За деца: За приготвянето на доза от 20mcg/kg, от шишето трябва да се изтеглят 0.1 ml разтвор за килограм телесно тегло.

7. Дата на преразглеждане на текста

04/03/2000 15/11/2000

8. Дата на предишна регистрация

528 / 21.06.94

