

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRANEXA 2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir film kaplı tablet 2 mg granisetrona eşdeğer miktarda granisetron hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 111,56 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz veya hemen hemen beyaz, üçgen, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GRANEXA, sitostatik tedaviye (radyoterapi veya kemoterapi) bağlı olarak ortaya çıkan akut ve gecikmiş bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma

- Yetişkinler: Kemoterapiyi takiben günde iki kez bir tablet (1 mg) veya 2 mg günde bir kez bir haftaya kadar kullanılır. Başlangıç GRANEXA dozu terapiye başlamadan bir saat içinde alınmalıdır.

Radyoterapiye bağlı bulantı ve kusma

- Yetişkinler: Radyoterapiyi takiben bir haftaya kadar günde bir kez 2 mg. Başlangıç GRANEXA dozu terapiye başlamadan bir saat içinde alınmalıdır.

- Çocuklar: Çocuklarda radyoterapi kaynaklı bulantı ve kusmaların önlenmesi ve tedavisinde GRANEXA kullanımını önermek için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezliği olan hastalarda, yükselen bir yan etki insidansı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Kinetiği baz alınarak, doz ayarlamasına gerek yokken, granisetron bu hasta grubunda belli bir dikkatle kullanılmalıdır (bkz.Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

GRANEXA tabletin çocuklarda kullanımına ilişkin güvenilirlik ve etkililik verileri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Granisetron veya diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer 5HT₃ antagonistlerde olduğu gibi, GRANEXA kullanan hastalarda EKG değerlerinde QT uzamasını da içeren değişiklikler rapor edilmiştir. Bu değişiklikler önceden aritmisi veya kardiyak ileti bozuklukları olan hastalarda klinik sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle, kardiyotoksik kemoterapi alan ve/veya eş zamanlı elektrolit anormallikleri olan kardiyak komorbiditeli hastalarda dikkatli olunmalıdır.

5HT₃ antagonistlerde (örneğin; dolasetron, ondansetron) çapraz duyarlılık raporlanmıştır.

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

GRANEXA barsak hareketlerini azaltabileceğinden, subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar, GRANEXA uygulamasını takiben izlenmelidir.

5HT₃ antagonistlerinin tek başına, veya çoğunlukla diğer serotonerjik ilaçlarla (seçici serotonin geri alım inhibitörleri – selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI –, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri – serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: SNRI – dahil) kombinasyon halinde kullanımında serotonin sendromu raporlanmıştır. Serotonin sendromu benzeri semptomları olan hastalarda, uygun gözlemin yapılması tavsiye edilmektedir.

Yardımcı madde olarak laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı

kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer 5HT₃ antagonistlerde olduğu gibi, granisetron kullanan hastalarda EKG değerlerinde QT uzamasını da içeren değişiklikler rapor edilmiştir. Bu değişiklikler QT aralığını uzattığı ve/veya aritmojenik olduğu bilinen ilaçlarla aynı zamanda tedavi edilen hastalarda klinik sonuçlara sebep olabilir.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, granisetronun; benzodiazepinler (lorazepam), nöroleptikler (haloperidol) ya da anti-ülser ilaçları (simetidin) ile etkileşiminin bulunmadığı görülmüştür. İlave olarak, emetojenik kanser ilaçları ile herhangi bir ilaç etkileşmesi görülmemiştir.

Anestezi hastaları ile etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Serotonerjik ilaçlar (örneğin SSRI ve SNRI'ler) : 5HT₃ antagonistleri ve diğer serotonerjik ilaçlarla (SSRI ve SNRI'ler dahil) eş zamanlı kullanımı takiben serotonin sendromu vakaları raporlanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Granisetron için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. GRANEXA gebelik sırasında, anneye sağlayacağı faydalar fetusun maruz

kalacağı potansiyel riski karşıladığı takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur ve granisetronun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. GRANEXA emzirme sırasında, sadece anneye sağlayacağı faydalar bebeğin maruz kalacağı potansiyel riski karşıladığı takdirde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, üreme performansı veya verimliliğe karşı hiçbir istenmeyen etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Yapılan çalışmalarda, GRANEXA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisini gösteren hiçbir veri bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda granisetron ve diğer 5-HT₃ antagonistleri ile ilişkili klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası verilerden elde edilen advers reaksiyonlar listelenmektedir.

Sıklık kategorileri aşağıdaki şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları, ürtiker

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Ekstrapiramidal reaksiyonlar, Serotonin sendromu (Bakınız Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5)

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: QT uzaması

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Konstipasyon

Yaygın: Diyare

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın: Karaciğer transaminazlarında artışlar*

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Döküntü

*Karşılaştırmalı tedavi alan hastalarda benzer sıklıkta görülmüştür.

Diğer 5HT₃ antagonistlerde olduğu gibi, granisetron kullanan hastalarda EKG değerlerinde QT uzamasını da içeren değişiklikler rapor edilmiştir (Bkz.4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Granisetron ve diğer serotonerjik ilaçların eş zamanlı kullanımını takiben, diğer 5HT₃ antagonistleriyle olduğu gibi, serotonin sendromu vakaları (bozulmuş mental durum, otonom disfonksiyon ve nöromuskuler anormallikler) raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

GRANEXA için spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımında semptomatik tedavi uygulanmalıdır. 38.5 mg'a kadar aşırı dozda granisetron hidroklorürün tek bir enjeksiyon şeklinde uygulanması semptomsuz bildirilmiştir veya yalnızca hafif bir baş ağrısı bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiemetikler ve Bulantıya Karşı Kullanılan İlaçlar, Serotonin (5-HT₃) antagonistleri

ATC kodu: A04AA02

5-hidroksitriptamin₃ (5-HT₃) serotonin reseptörleri periferik olarak vagal sinir uçlarında ve santral olarak area postrema kemoreseptör trigger zonda bulunurlar. Kemoterapi kaynaklı kusma sırasında, mukozal enterokromafin hücreleri 5-HT₃ reseptörlerini uyaran serotoninini serbest bırakırlar. Bu da vagal afferent boşalmaya neden olarak kusmayı indükler.

GRANEXA potent bir antiemetiktir ve 5-HT₃ reseptörlerinin oldukça selektif antagonistidir.

Radyoligand bağlama çalışmaları granisetronun 5-HT ve dopamin D2 tipi reseptörler de dahil olmak üzere diğer reseptörlerin bağlanma yüzeylerine afinitesinin önemsiz olduğunu göstermiştir.

Etkinlik:

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma

İ.v. ve oral olarak uygulanan granisetronun yetişkinlerde ve 2-16 yaş arası çocuklarda kanser kemoterapisine bağlı bulantı ve kusmayı önlediği gösterilmiştir.

Radyasyon kaynaklı bulantı ve kusma

Yetişkinlerde oral yolla uygulanan granisetronun tüm vücuda veya karın bölgesine ışın uygulaması sonucu görülen bulantı ve kusmaları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Çocuklardaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

Post-Operatif Bulantı ve Kusma

Granisetronun yetişkinlerde oral yoldan alındığında post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu görülmüştür.

Granisetron'un Farmakolojik Özellikleri

Sitokrom P-450'deki aktivitesi üzerinden nörotropik ve diğer etkin maddelerle etkileşim gösterdiği raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.5).

In vitro çalışmalarda, sitokrom P-450 ailesinden 3A4'ün (ana narkotik ajanların metabolizmasında yer alır) granisetron tarafından modifiye edilmediği görülmüştür. *In vitro* granisetronun ketakonazol tarafından halka oksidasyonunun engellendiği görülmmesine rağmen, klinik anlam taşıdığı düşünülmemektedir.

5-HT₃ reseptörü antagonistlerinde QT uzaması gözlenmiş olmasına rağmen (bkz. Bölüm 4.4), bu etki normal hastalarda klinik anlam taşıyacak sıklıkta ve büyüklükte değildir. Hastalar QT uzamasına neden olduğu bilinen ilaçlar ile tedavi edilirken, EKG ve klinik abnormalitelerin gözlenmesi gerekmektedir. (bkz. Bölüm 4.5)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

GRANEXA absorpsiyonu hızlı ve tamdır, oral biyoyararlanım ilk geçiş metabolizması nedeniyle yaklaşık olarak %60'a düşer. Besinler genellikle oral biyoyararlanımı etkilemez.

Dağılım:

GRANEXA yaklaşık ortalama 3 L/kg'lık bir dağılım hacmi ile geniş oranda dağılır. Plazma proteinlerine yaklaşık %65 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon, N-demetilasyon ve konjugasyonu takip eden aromatik halka oksidasyonu yoluyla olur. *In vitro* karaciğer mikrozomlarıyla yapılan çalışmalarda, granisetron metabolizmasının majör yolunun, ketokonazol tarafından inhibe edilmesinin, metabolizmanın sitokrom P-450 3A alt grubu aracılığıyla olabileceğini göstermiştir.

Eliminasyon:

Eliminasyon başlıca karaciğer metabolizması yoluyla olur. İdrarla atılan metabolitlerin doza göre oranı % 47 iken değişmemiş granisetronun oranı % 12'dir. Kalanı feçesle metabolitleri halinde atılır. Plazma yarı ömrü hastalarda oral ve i.v. yollarla verildiğinde yaklaşık 9 saattir ve kişiler arası farklılıklar gösterebilir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Granisetronun farmakokinetiği, tavsiye edilen klinik dozların, oral yolla 2.5, i.v. yolla 4 katına kadar alındığında lineer farmakokinetikten sapma göstermemektedir.

Yapılan çalışmalar, 3 mg granisetronun i.m. enjeksiyon sonrası sistemik dağılımının, 5 dakikalık i.v. infüzyondan daha yavaş olduğunu göstermiştir (düşük C_{maks} ve geç T_{maks} ile de işaret edildiği gibi). Diğer taraftan, bu iki farklı yoldan uygulanan granisetronun farmakokinetiği gerçekte farklılık göstermez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Ağır böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, tek bir intravenöz dozdan sonraki farmakokinetik parametrelerin sağlıklı insanlardakine yakın olduğunu göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği: Neoplastik karaciğer tutulumu nedeniyle karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda, bir i.v. dozun toplam plazma klerensi, karaciğer tutulumu olmayan hastalara göre yaklaşık yarıya inmiştir. Bu değişikliğe rağmen, doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda, tek bir i.v. dozdan sonra farmakokinetik parametreler yaşlı olmayan hastalar için bulunan aralık içindedir.

Pediyatrik popülasyon: Bu tabletlerin çocuklarda kullanılması önerilmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

GRANEXA'nın klinik öncesi verileri, güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, üreme toksisitesi ve genotoksisite açısından insanlar için bir tehlike teşkil etmediğini göstermektedir. GRANEXA'nın karsinojenisite çalışmaları, insanlarda önerilen doz kullanıldığında bir tehlike teşkil etmediğini göstermektedir. Fakat daha yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda karsinojenisite riski göz ardı edilmemelidir. İnsan kardiyak iyon kanalı klonlarında yapılan çalışma, GRANEXA'nın HERG potasyum kanallarını tıkama yoluyla kardiyak polarizasyonu etkileme potansiyeli olduğunu göstermiştir. GRANEXA'nın hem sodyum hem potasyum kanallarını tıkadığı gözlenmiştir ve PR, QRS ve QT aralıklarının uzamasıyla depolarizasyon ve polarizasyonu etkileme potansiyeli vardır. Bu veri, bu sınıftaki ajanların EKG'de ortaya

ıkarabileceği değişikliklerin (zellikle QT ve QRS uzaması) moleküler mekanizmalarını aydınlatmaktadır. Fakat kardiyak frekansta, kan basıncında veya EKG çıktısında modifikasyon yoktur. Değişiklikler gözlenirse de, genelde klinik anlam taşımazlar.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Sodyum niřasta glikolat

Hidroksipropil metil selüloz (E464)

Magnezyum stearat (E572)

Titanyum dioksit (E171)

Polietilenglikol

Polisorbat 80 (E433)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir farmasötik geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

5 tablet içeren alüminyum folyo-opak beyaz PVC/PE/PVDC blister ve karton kutu ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.ř.

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5

Levent 34394, İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

246/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10 Aralık 2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ