

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SETRON® 1 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir film tablet 1 mg granisetrona eşdeğer miktarda granisetron hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	55.78 mg
Sodyum nişasta glikolat	4.80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SETRON, 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 SETRON dozu terapiye başlamadan bir saat içinde alınmalıdır.

Radyoterapiye bağlı bulantı ve kusma

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

SETRON tabletin 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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, SETRON kullanan hastalarda EKG değerlerinde QT uzamasını da içeren değişiklikler rapor edilmiştir. Bu değişiklikler minördür ve genel olarak klinik açıdan önemsizdir, proaritmiye işaret etmemiştir. Bununla birlikte, 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.

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.

SETRON bağırsak hareketlerini azaltabileceğinden, subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar, SETRON uygulamasını takiben izlenmelidir.

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

SETRON, kemirgen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sitokrom P450 ilaç metabolizması enzim sistemini indüklememiş veya inhibe etmemiştir. *In vitro* olarak araştırılan, iyi karakterize edilmiş P450 alt gruplarının aktivitesini inhibe etmemiştir. Fenobarbital ile hepatik enzim indüksiyonu, SETRON'un total plazma klerensinde yaklaşık dörtte birlik bir artışa neden olur. Yapılan *in vitro* insan mikrozomal çalışmalarda, ketakonazol SETRON'un halka oksidasyonunu inhibe etmiştir. Ancak, granisetron FK/FD ile ilişkili olmadığından, bu değişikliklere ait hiçbir klinik sonucun olmadığına inanılmaktadır.

SETRON, sıklıkla antiemetik tedaviler ile reçete edilen benzodiazepinler, nöroleptikler ve antiülser ilaçlar ile birlikte güvenle kullanılmaktadır. Ek olarak, SETRON emetojenik kanser kemoterapileri ile hiçbir ilaç etkileşimi göstermemiştir. SETRON yaygın olarak kullanılan anestezi ve analjezik ajanlarla güvenle kullanılmaktadır. İlave olarak, SETRON sitokrom P450 3A4 enziminin (bazı narkotik analjezik maddelerin metabolizmasında görev yapan) aktivitesini değiştirmez.

Diğer 5HT₃ antagonistlerde olduğu gibi, SETRON kullanan hastalarda EKG değerlerinde QT uzamasını da içeren değişiklikler rapor edilmiştir. Bu değişiklikler minördür ve genel

olarak klinik açıdan önemsizdir, proaritmiye işaret etmemiştir. Bununla birlikte, QT aralığını uzattığı ve/veya aritmojenik olduğu bilinen ilaçlarla aynı zamanda tedavi edilen hastalarda klinik sonuçlara sebep olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Uygulanabilir değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Uygulanabilir değildir.

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

SETRON 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. SETRON gebelik sırasında, anneye sağlayacağı faydalar fetusun maruz kalacağı potansiyel riski karşıladığı takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur ve SETRON'un anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. SETRON 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

Sağlıklı gönüllülerde test edilen herhangi bir dozda i.v. SETRON uygulaması sonrası (200 mikrogram/kg'a kadar), istirahat EEG'si (elektroensefalografisi) üzerinde veya psikometrik testler üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda, SETRON'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisini gösteren hiçbir veri bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda SETRON 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

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, SETRON kullanan hastalarda EKG değerlerinde QT uzamasını da içeren değişiklikler rapor edilmiştir. Bu değişiklikler minördür ve genel olarak klinik açıdan önemsizdir, proaritmiye işaret etmemiştir. (Bkz.4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SETRON 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
ATC kodu: A04AA

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.

SETRON potent bir antiemetiktir ve 5-HT₃ reseptörlerinin oldukça selektif antagonistidir. Radyoligand bağlama çalışmaları SETRON'un 5-HT ve dopamin D₂ tipi reseptörler de dahil olmak üzere diğer reseptörlerin bağlanma yüzeylerine affinitesinin önemsiz olduğunu göstermiştir.

Etkinlik:

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma
İ.v. ve oral olarak uygulanan SETRON'un yetişkinlerde ve 2-16 yaş arası çocuklarda kanser kemoterapisine bağlı bulantı ve kusmayı önlediği gösterilmiştir.

Radyasyon kaynaklı bulantı ve kusma
Yetişkinlerde oral yolla uygulanan SETRON'un tüm vücuda veya karın bölgesine ışın uygulaması sonucu görülen bulantı ve kusmaları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Çocuklardaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

SETRON 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.

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

Pediyatrik popülasyon: Çocuk hastalarda, tek bir intravenöz dozdan sonra farmakokinetik, uygun parametreler (dağılım hacmi, toplam plazma klerensi) vücut ağırlığına göre ayarlandığında yetişkinlerdekine benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Mutajenisite:

Memeli veya memeli olmayan *in vivo* veya *in vitro* test sistemlerinde SETRON'un mutajenik olmadığı görülmüştür ve SETRON'un genotoksik olmadığını işaret eden programsız DNA sentezine ait herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Toksisite:

12 ay boyunca günde bir defa oral olarak SETRON ile tedavi edilen köpek ve sıçanlarda i.v. ve oral klinik dozların en az 125 katına kadar olan dozlarda toksisite görülmemiştir.

Karsinojenisite:

Yaşam süreleri boyunca (2 yıl) oral yolla tedavi edilen fare ve sıçanlarda klinik dozun 25 katına kadar olan dozlarda hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Daha yüksek dozlarda SETRON sıçan karaciğerinde hücre proliferasyonunu ve fare ve sıçanlarda hepatoselüler tümörleri

indüklemiştir. Bu bulgulara bağlı olarak SETRON sadece tavsiye edilen endikasyonlar için ve tavsiye edilen dozlarda reçete edilmelidir.

Fertilite yetmezliği:

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, SETRON'un üreme performansı, fertilite veya gebelik öncesi-sonrası gelişim üzerine olumsuz bir etkisi olduğu gözlenmemiştir.

Teratojenisite:

Sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik etkiler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1 Yardımcı maddelerin listesi****Tabletler:**

- Laktoz monohidrat
- Hidroksipropilmetil selüloz
- Sodyum nişasta glikolat
- Mikrokristalize selüloz
- Magnezyum stearat

Film kaplama karışımı:

- Hidroksipropil metil selüloz
- Titanyum dioksit *E171*
- Makrogol 400
- Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir farmasötik geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SETRON 1 mg film tablet, PVC-PVDC opak/ALU blisterde, 10 adet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No:193 Levent

34394 Şişli-İstanbul

Tel : (0212) 339 39 00

Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

129/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ