

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rasetron 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje ali injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina je graniserton.

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje ali injiciranje vsebuje 1 mg granisetrona (v obliki granisetronijevega klorida).

Ena 3 ml ampula vsebuje 3 mg granisetrona (v obliki granisetronijevega klorida).

Pomožne snovi: natrijev klorid 9 mg/ml (ekvivalentno 3,54 mg natrija/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje ali injiciranje.

Prozorna, brezbarvna ali rahlo slamnato obarvana raztopina v prozorni stekleni ampuli. pH 4,7-8,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasetron je pri odraslih indicirano za preprečevanje in zdravljenje:

- akutne slabosti in bruhanja, ki ju povzročita kemoterapija in radioterapija;
- pooperativne slabosti in bruhanja.

Zdravilo Rasetron je indicirano za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, ki ju povzročita kemoterapija in radioterapija.

Zdravilo Rasetron je indicirano pri otrocih, starih 2 leti in več, za preprečevanje in zdravljenje akutne slabosti in bruhanja, ki ju povzroči kemoterapija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Slabost in bruhanje, ki ju povzročita kemoterapija in radioterapija

Preprečevanje (akutna in zapoznela slabost)

Zdravilo Rasetron v odmerku od 1-3 mg (10-40 µg/kg) dajemo kot počasno intravensko injiciranje ali kot razredčeno intravensko infuzijo 5 minut pred pričetkom kemoterapije. Raztopino je treba razredčiti na 5 ml za vsak mg.

Zdravljenje (akutna slabost)

Zdravilo Rasetron v odmerku od 1-3 mg (10-40 µg/kg) moramo dajati kot počasno intravensko injiciranje ali kot razredčeno intravensko infuzijo 5 minut. Raztopino je treba razredčiti na 5 ml za vsak mg. Nadaljnje vzdrževalne odmerke zdravila Rasetron lahko damo z najmanj 10 minutnim razmikom. Največji odmerek, ki ga bolnik sme prejeti v 24 urah, ne sme presegati 9 mg.

Kombinacija s kortikosteroidi

Učinkovitost parenteralnega granisetrona lahko povečamo z dodajanjem intravenskega odmerka kortikosteroida, npr. 8–20 mg deksametazona, ki ga bolniku damo pred pričetkom zdravljenja s citostatiki, ali 250 mg metilprednizolona, ki ga damo pred pričetkom zdravljenja in kmalu po končani kemoterapiji.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost parenteralnega granisetrona pri otrocih, starih 2 leti in več, sta bili dobro dokazani za preprečevanje ter zdravljenje (nadzorovanje) akutne slabosti in bruhanja, ki ju povzročata kemoterapija, ter za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, ki ju povzročata kemoterapija. Odmerek zdravila 10-40 µg/kg telesne mase (do 3 mg), razredčenega v 10-30 ml tekočine za infundiranje, dajemo kot intravensko infuzijo 5 min pred pričetkom kemoterapije. Po potrebi lahko v 24 urah damo še enkratni dodatni odmerek. Ta dodatni odmerek moramo dati najmanj 10 minut po začetnem infundiranju.

Pooperativna slabost in bruhanje

Zdravilo Rasetron v odmerku 1 mg (10 µg/kg) moramo dajati počasi kot intravensko injiciranje. Največji odmerek zdravila Rasetron, ki ga bolnik sme prejeti v 24 urah, ne sme presegati 3 mg. Za preprečevanje pooperativne slabosti in bruhanja mora bolnik prejeti odmerek v celoti že pred indukcijo anestezije.

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Klinični podatki so pomanjkljivi, zato koncentrata za raztopino za injiciranje ali infundiranje ni mogoče priporočiti za preprečevanje in zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja pri otrocih.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in bolniki z ledvično okvaro

Za uporabo pri starejših in bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni posebnih previdnostnih ukrepov.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro ni dokazov za povečano incidenco neželenih dogodkov, vendar je treba na osnovi kinetičnih podatkov granisetron pri tej skupini bolnikov uporabljati z določeno previdnostjo, čeprav odmerkov ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo dajemo bodisi kot počasno intravensko injiciranje (30 sekund) ali kot 5-minutno intravensko infuzijo razredčenega v 20 ml do 50 ml tekočine za infundiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker lahko zdravilo granisetron zmanjša motiliteto debelega črevesa, je treba bolnike, ki imajo znake subakutne črevesne zapore, po dajanju granisetrona skrbno nadzorovati.

Kot pri drugih antagonistih 5-HT₃ so tudi pri granisetronu poročali o spremembah v EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT. Pri bolnikih z že obstoječimi aritmijami ali motnjami srčnega prevajanja ima to lahko klinične posledice, zato je pri bolnikih s pridruženimi motnjami delovanja srca, bolnikih, ki se zdravijo s kardiotoksično kemoterapijo, in/ali pri tistih z nepravilnostmi elektrolitov, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o navzkrižni občutljivosti med antagonistami 5-HT₃ (npr. dolasetronom, ondansetronom).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kot pri drugih antagonistih 5-HT₃ so tudi pri granisetronu poročali o spremembah v EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, in/ali z zdravili, ki povzročajo aritmije, je to lahko klinično pomembno (glejte poglavje 4.4).

V študijah pri zdravih posameznikih ni bilo dokazov o interakcijah med granisetronom in benzodiazepini (lorazepamom), nevroleptiki (haloperidolom) ali zdravili za zdravljenje razjed (cimetidinom). Prav tako ni bilo nobenih očitnih interakcij med granisetronom in kemoterapijami za zdravljenje raka, ki povzročajo bruhanje.

Pri bolnikih pod anestezijo niso opravili nobenih posebnih študij medsebojnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi granisetrona pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale posrednih ali neposrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), vendar se je iz varnostnih razlogov bolje izogniti uporabi granisetrona med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se granisetron in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Vendar je iz varnostnih razlogov bolje, da se med uporabo zdravila Rasetron dojenje odsvetuje.

Plodnost

Pri podganah granisetron ni imel škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pričakuje se, da zdravilo Rasetron nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega poročila

Najpogosteje poročana neželena učinka granisetrona sta glavobol in zaprtost, ki je lahko prehodna. Pri granisetronu so poročali o spremembah v EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Povzetek neželenih učinkov v tabeli

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki granisetrona in drugih antagonistov 5-HT₃, pridobljeni v kliničnih preskušanjih in iz obdobja trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena v naslednje skupine:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Bolezni imunskega sistema	
<i>Občasni</i>	preobčutljivostne reakcije npr.: anafilaktična reakcija, urtikarija
Psihiatrične motnje	
<i>Pogosti</i>	nespečnost
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	glavobol
<i>Občasni</i>	ekstrapiramidne reakcije
Srčne bolezni	
<i>Občasni</i>	podaljšanje intervala QT
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	zaprtje
<i>Pogosti</i>	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Pogosti</i>	povišane vrednosti transaminaz *
Bolezni kože in podkožja	
<i>Občasni</i>	izpuščaj

* Podobna pogostnost kot pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno terapijo.

Opis neželenih učinkov

Kot pri drugih antagonistih 5-HT₃ so tudi pri granisetronu poročali o spremembah v EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasetron ne obstaja. V primeru prevelikega odmerjanja pri injiciranju je potrebno simptomatsko zdravljenje. Poročali so o enkratnih odmerkih do 38,5 mg granisetrona v injekciji s simptomi blagega glavobola in brez drugih posledic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5-HT₃).
Oznaka ATC: A04AA02.

Nevrološko delovanje, slabost in bruhanje, ki ju povzroča serotonin

Serotonin je glavni živčni prenašalec, ki povzroča bruhanje po kemoterapiji ali radioterapiji. Receptorji 5-HT₃ se nahajajo na treh mestih: v končičih vagusnega živca v prebavilih in kemoreceptorskem področju v *area postrema* ter *nucleus tractus solidarius* centra za bruhanje v možganskem deblu. Kemoreceptorska področja se nahajajo na spodnjem koncu četrtega ventrikla (*area postrema*). Ta struktura nima učinkovite krvno-možganske bariere, zato zaznava snovi, ki povzročajo bruhanje, tako v sistemske cirkulaciji kakor tudi v cerebrospinalni tekočini. Center za bruhanje se nahaja v medularnih strukturah možganskega debla. Glavno informacijo prejema prek kemoreceptorskih področij, ter prek vagusnega in simpatičnega živčevja iz črevesja.

Po izpostavljenosti sevanju ali citotoksičnim učinkovinam se serotonin (5-HT) sprosti iz enterokromafinskih celic sluznice tankega črevesja, ki se nahajajo ob aferentnih nevronih vagusnega živca, na katerih se nahajajo receptorji 5-HT₃. Sproščeni serotonin prek receptorjev 5-HT₃ aktivira nevrone vagusnega živca, kar prek delovanja kemoreceptorskega področja v *area postrema* privede do hudega emetičnega odziva.

Mehanizem delovanja

Granisetron je močan antiemetik in visoko selektiven antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT₃) receptorjev. Študije vezave z radioaktivno označenimi ligandi so pokazale, da ima granisetron majhno afiniteto za druge receptorje, vključno z receptorji 5-HT in dopaminskimi vezavnimi mesti D₂.

Slabost in bruhanje, ki ju povzročita kemoterapija in radioterapija

Pri intravenskem granisetronu so pokazali, da preprečuje slabost in bruhanje pri odraslih in otrocih, starih od 2 do 16 let, ki se zaradi rakastega obolenja zdravijo s kemoterapijo.

Pooperativna slabost in bruhanje

Pri intravenskem granisetronu so pokazali, da učinkovito preprečuje in zdravi pooperativno slabost in bruhanje pri odraslih.

Farmakološke lastnosti granisetrona

Poročali so o interakcijah z nevrotropnimi in drugimi zdravilnimi učinkovinami zaradi delovanja na citokrom P 450 (glejte poglavje 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da granisetron nima vpliva na poddružino 3A4 (ki je odgovorna za presnovo nekaterih glavnih narkotikov) citokroma P450. Čeprav so pokazali, da ketokonazol zavira oksidacijo obroča granisetrona *in vitro*, to ni klinično pomembno.

Čeprav antagonisti receptorjev 5-HT povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4), so značilnosti tega delovanja pri zdravih posameznikih klinično nepomembne. Kljub temu je priporočljivo, da spremljamo EKG in klinične nepravilnosti pri bolnikih, ki jih sočasno zdravimo z zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična uporaba

Candiotti in sod. so poročali o klinični uporabi granisetrona. Prospektivna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin je preučevala 157 otrok, starih od 2 do 16 let, pri katerih so opravili elektivni kirurški poseg. Pri večini bolnikov so v prvih 2 urah po kirurškem posegu opazili popoln nadzor nad kooperativno slabostjo in bruhanjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika po peroralnem dajanju je linearna za odmerke, ki so do 2,5-krat večji od priporočenih pri odraslih. Antiemetični učinek pa ni odvisen samo od odmerka zdravila in koncentracije granisetrona v plazmi, kar so jasno pokazale obširne raziskave iskanja najprimernejšega odmerka granisetrona.

Štirikratno povečanje začetnega profilaktičnega odmerka granisetrona ni imelo nobenega vpliva na delež bolnikov, ki se je odzval na zdravljenje, kakor tudi ne na trajanje nadzora simptomov.

Porazdelitev

Granisetron se obsežno porazdeljuje, srednji volumen porazdelitve je približno 3 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je približno 65 %.

Biotransformacija

Granisetron se primarno presnavlja v jetrih z oksidacijo, kateri sledi konjugacija. Glavni presnovki so 7-OH-granisetron ter njegov sulfatni in glikuronidni konjugat. Čeprav imata tudi 7-OH-granisetron in indazolinijev N-desmetilgranisetron antiemetične lastnosti, ni verjetno, da bosta pomembno prispevala k farmakološkemu delovanju granisetrona pri človeku. Študije *in vitro* na mikrosomih jeter so pokazale, da glavno pot presnove granisetrona zavira ketokonazol, kar kaže na to, da presnova granisetrona poteka prek poddružine 3A citokroma P-450 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Granisetron se izloča v glavnem prek jetrne presnove. S sečem se izloči približno 12 % odmerka granisetrona v nespremenjeni obliki, medtem ko se 47 % odmerka izloči kot metaboliti. Preostanek odmerka se izloči v obliki metabolitov z blatom. Srednji plazemski razpolovni čas pri bolnikih po peroralnem in intravenskem dajanju je približno 9 ur, vendar se pri posameznikih zelo razlikuje.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so farmakokinetični parametri po enkratnem intravenskem odmerku navadno podobni tistim pri zdravih osebah.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter zaradi neoplazme jeter je bil celokupni plazemski očistek po enkratnem intravenskem odmerku zmanjšan približno za polovico v primerjavi z bolniki brez jetrne okvare. Kljub tem spremembam prilagoditve odmerkov niso potrebne (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Po enkratnem intravenskem odmerku so bili farmakokinetični parametri pri starejših bolnikih v podobnih mejah kot pri ostalih bolnikih.

Pediatrična populacija

Po enkratnem intravenskem odmerku so bili farmakokinetični podatki pri otrocih v podobnih mejah kot pri odraslih, če so ustrezne parametre (volumen porazdelitve, celokupni plazemski očistek) normirali na telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenega potenciala niso pokazale posebnih tveganj za človeka, kadar se uporablja v priporočenih odmerkih za humano uporabo. Ob uporabi večjih odmerkov in ob dolgotrajnejši uporabi pa tega tveganja ne moremo izključiti.

Študije na kloniranih človeških srčnih ionskih kanalčkih so pokazale, da lahko granisetron vpliva na srčno repolarizacijo z blokado HERG kalijeve kanalčke. Pokazale so, da granisetron zapira natrijeve in kalijeve kanalčke, kar lahko zaradi podaljšanja PR, QRS in QT intervalov vpliva na depolarizacijo in repolarizacijo. Ti podatki pomagajo razjasniti molekularne mehanizme, zaradi katerih se pojavljajo nekatere spremembe v EKG (zlasti podaljšanje intervalov QT in QRS), povezane s to skupino zdravil. Spremembe srčne frekvence, krvnega tlaka ali sledi EKG pa se niso pojavile. Če se spremembe pojavijo, običajno niso klinično pomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina za uravnavo pH
natrijev hidroksid za uravnavo pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Kot splošen varnostni ukrep zdravila Rasetron nikoli ne smemo mešati v isti raztopini z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6. Profilaktično injiciranje zdravila Rasetron mora biti zaključeno pred začetkom terapije s citostatiki ali pred začetkom anestezije.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po odprtju in razredčenju: 24 ur

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 15-25 °C. Z mikrobiološkega vidika mora biti zdravilo uporabljeno takoj. Če zdravilo ni takoj uporabljeno, za čas in pogoje hranjenja pred uporabo odgovarja uporabnik in običajno to ne sme biti dlje od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če ni bila rekonstitucija izvedena v nadzorovanih in aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte ampule:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C) (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Granisetron Rasetron je na voljo v 1 ml in 3 ml prozornih steklenih ampulah (tipa I) v škatli. Velikost pakiranja: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 1 x 3 ml in 5 x 3 ml

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Odrasli: Odmerek 1 mg se pripravi z odvzemom 1 ml iz ampule in razredči na 5 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije. Ne uporabljajte drugih raztopin.

Otroci: Za pripravo odmerka 10-40 µg/kg odvezamo ustrezen volumen in ga razredčimo z raztopino za infundiranje do celotnega volumna med 10 in 30 ml. Uporabi se lahko katerakoli od spodaj navedenih raztopin:

9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida

1,8 mg/ml (0,18 %) raztopina natrijevega klorida in 40 mg/ml (4 %) raztopina glukoze

50 mg/ml (5%) raztopina glukoze

Hartmanova raztopina za injekcije

raztopina natrijevega laktata

100 mg/ml (10 %) raztopine manitola

Ne uporabljajte drugih razredčil.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1969/08 za pakiranje 5 x 1 ml

5363-I-1970/08 za pakiranje 5 x 3 ml

1 x 1 ml

1 x 3 ml

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

26.11.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.06.2012