

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Granisetron Lek 1 mg/ml **koncentrat** za raztopino za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 1 mg granisetrona, kar ustreza 1,12 mg granisetronijevega klorida.

Ena viala z 1 ml koncentrata za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 1 mg granisetrona.

Ena viala s 3 ml koncentrata za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 3 mg granisetrona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.  
pH 4,0 - 6,0

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Granisetron Lek je indicirano pri odraslih za preprečevanje ali zdravljenje:

- akutne slabosti in bruhanja v povezavi s kemoterapijo in radioterapijo,
- pooperacijske slabosti in bruhanja.

Zdravilo Granisetron Lek je indicirano za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja v povezavi s kemoterapijo in radioterapijo.

Zdravilo Granisetron Lek je indicirano pri otrocih, starih 2 leti in več, za preprečevanje in zdravljenje akutne slabosti in bruhanja v povezavi s kemoterapijo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Slabost in bruhanje, ki sta posledica kemo- in radioterapije (CINV - Chemo induced nausea and vomiting in RINV - Radiotherapy induced nausea and vomiting)*

*Preprečevanje (akutna in zapoznela slabost)*

Odmerek 1-3 mg (10 - 40 mikrogramov/kg) zdravila Granisetron Lek je treba aplicirati kot počasno intravensko injekcijo ali kot razredčeno intravensko infuzijo vsaj 5 minut pred začetkom kemoterapije. Raztopino je treba razredčiti na 5 ml za vsak mg.

#### *Zdravljenje (akutna slabost)*

Odmerek 1-3 mg (10 - 40 mikrogramov/kg) granisetrona je treba aplicirati kot počasno intravensko injekcijo ali kot razredčeno intravensko infuzijo v trajanju 5 minut. Raztopino je treba razredčiti na 5 ml za vsak mg. Nadaljnje vzdrževalne odmerke zdravila Granisetron Lek je treba dajati v najmanj 10-minutnih presledkih. Največji odmerek, ki se ga lahko da v času 24 ur, ne sme preseči 9 mg.

#### *Kombinacija z adrenokortikosteroidi*

Učinkovitost parenteralnega granisetrona lahko povečamo z dodatkom intravenskega adrenokortikosteroida, npr. 8 do 20 mg deksametazona pred začetkom zdravljenja s citostatiki ali 250 mg metilprednizolona pred začetkom zdravljenja in ponovno kmalu po koncu kemoterapije.

#### *Pediatrična populacija*

Dobro je uveljavljeno, da je uporaba zdravila Granisetron Lek varna in učinkovita pri otrocih, starih 2 leti ali starejših, za preprečevanje in zdravljenje (obvladovanje) akutne slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo, ter za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo. Odmerek 10–40 mikrogramov/kg telesne mase (največ 3 mg) je treba aplicirati v obliki i.v. infuzije, razredčen z 10–30 ml infuzijske tekočine. Bolnik naj dobi 5-minutno infuzijo pred začetkom kemoterapije. Če je potrebno, je v obdobju 24 ur dovoljen še en dodaten odmerek. Med začetno infuzijo in tem dodatnim odmerkom mora preteči vsaj 10 minut.

#### *Pooperacijska slabost in bruhanje (PONV - Post-operative nausea and vomiting)*

Odmerek 1 mg (10 µg/kg) zdravila Granisetron Lek je treba aplicirati kot počasno intravensko injekcijo. Največji odmerek zdravila Granisetron Lek, ki ga bolnik dobi v obdobju 24 ur, ne sme preseči 3 mg.

Pri preprečevanju PONV je treba odmerjanje končati pred indukcijo anestezije.

#### *Pediatrična populacija*

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočila za odmerjanje niso na voljo. Kliničnih dokazov ni dovolj, da bi bilo uporabo raztopine za infundiranje ali injiciranje mogoče priporočiti za preprečevanje in zdravljenje pooperacijske slabosti in bruhanja pri otrocih (PONV).

#### *Starejši, okvara ledvic*

Za uporabo pri starejših in bolnikih z okvaro ledvic niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

#### *Okvara jeter*

Ni dokazov, da bi bila pri bolnikih z motnjami delovanja jeter večja pojavnost neželenih učinkov. Na podlagi kinetike granisetrona je treba pri tej skupini bolnikov to zdravilo uporabljati nekoliko previdneje, vendar prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Zdravilo se lahko aplicira bodisi kot počasna, 30-sekundna, intravenska injekcija bodisi kot 5-minutna intravenska infuzija, za katero se odmerek razredči z 20 do 50 ml infuzijske tekočine.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

Kot pri drugih antagonistih 5-HT<sub>3</sub> so tudi pri granisetronu poročali o spremembah 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 kardiotskično kemoterapijo, in/ali pri tistih z nepravilnostmi elektrolitov, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o navzkrižni občutljivosti med antagonistami 5-HT<sub>3</sub> (npr. dolasetronom, ondansetronom).

### Serotoninski sindrom

Pri uporabi antagonistov 5-HT<sub>3</sub> so poročali o serotoninskem sindromu. Ta se je pojavil pri njihovi samostojni uporabi, predvsem pa v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)). Glede znakov, podobnih serotoninskemu sindromu, se svetuje ustrezno opazovanje bolnikov.

### Zdravilo Granisetron Lek vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kot pri drugih antagonistih 5-HT<sub>3</sub> so tudi pri granisetronu poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, in/ali z zdravili, ki povzročajo aritmije, lahko to povzroči klinične posledice (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 emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

Pri bolnikih v anesteziji niso opravili posebnih študij medsebojnega delovanja.

### Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov 5-HT<sub>3</sub> in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI in SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatki o uporabi granisetrona pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov v okviru reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Iz varnostnih razlogov se je uporabi granisetrona med nosečnostjo priporočljivo izogniti.

### Dojenje

Ni znano, ali se granisetron in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Vendar se iz varnostnih razlogov dojenje med uporabo granisetrona odsvetuje.

### Plodnost

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

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Granisetron nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

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

### Tabelarični pregled neželenih učinkov

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki granisetrona in drugih antagonistov 5-HT<sub>3</sub>, pridobljeni v kliničnih preskušanjih in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi:

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 ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivostne reakcije, npr. anafilaksija, urtikarija			
<b>Psihiatrične motnje</b>		nespečnost				

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol		ekstrapiramidne reakcije, serotoniniski sindrom (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5)			
<b>Srčne bolezni</b>			podaljšanje intervala QT			
<b>Bolezni prebavil</b>	zaprtje	driska				
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		povečanje ravni transaminaz*				
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			izpuščaji			

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Kot pri drugih antagonistih 5-HT<sub>3</sub> so tudi pri granisetronu poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT<sub>3</sub> so pri sočasni uporabi granisetrona in drugih serotoninergičnih zdravil poročali o primerih serotoninškega sindroma (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno disfunkcijo in živčno-mišičnimi nepravilnostmi) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifični antidot za granisetron ni znan. V primeru prevelikega odmerka z injekcijo je potrebno simptomatično zdravljenje. Poročali so o intravenskih odmerkih do 38,5 mg granisetrona v enkratni injekciji s simptomi blagega glavobola in brez drugih posledic.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, Antagonisti serotoninskih 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev  
Oznaka ATC: A04AA02

#### Nevrološki mehanizmi, slabost in bruhanje zaradi posredovanja serotonina

Serotonin je glavni nevrottransmitter, ki je odgovoren za bruhanje po kemoterapiji ali radioterapiji. Receptorji 5-HT<sub>3</sub> se nahajajo na treh mestih: v vagusnih živčnih končičih v prebavilih ter v kemoreceptorskih sprožilnih conah, ki se nahajajo v *area postrema* in *nucleus tractus solitarius* centra za bruhanje v možganskem deblu. Kemoreceptorske sprožilne cone so v zadnjem delu četrtega ventrikla (*area postrema*). Ta struktura nima učinkovite krvno-možganske pregrade, zato zazna emetike v sistemskem krvnem obtoku in cerebrospinalni tekočini. Center za bruhanje se nahaja v medularnih strukturah možganskega debla. Večino impulzov dobiva iz kemoreceptorskih sprožilnih con, poleg impulzov iz črevesja, ki se prenašajo po vagusnih in simpatičnih živčnih vlaknih.

Po izpostavljenosti obsevanju ali citotoksičnim učinkovinam se iz enterokromafinih celic sluznice tankega črevesa v bližini dovodnih vagusnih nevronov, na katerih so receptorji za 5-HT<sub>3</sub>, sprosti serotonin (5-HT). Sproščeni serotonin aktivira vagusne nevrone prek receptorjev za 5-HT<sub>3</sub>, kar vodi v močan emetični odziv preko kemoreceptorske sprožilne cone v *area postrema*.

#### Mehanizem delovanja

Granisetron je močan antiemetik in zelo selektiven antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT<sub>3</sub>) receptorjev. Študije vezave z radioligandi so pokazale, da ima granisetron zanemarljivo afiniteto do drugih vrst receptorjev, vključno s 5-HT in dopaminskimi D<sub>2</sub> vezavnimi mesti.

#### Slabost in bruhanje, ki sta posledica kemoterapije in radioterapije

Dokazano je, da granisetron intravensko preprečuje slabost in bruhanje v povezavi s kemoterapijo raka pri odraslih in otrocih od 2 do 16 let.

#### Pooperacijska slabost in bruhanje

Dokazano je, da intravensko uporabljeni granisetron učinkovito preprečuje in zdravi pooperacijsko slabost in bruhanje pri odraslih.

#### Farmakološke lastnosti granisetrona

Poročali so o medsebojnem delovanju z nevrotropnimi in drugimi učinkovinami preko aktivacije citokroma P450 (glejte poglavje 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da granisetron ne spreminja encimov poddružine 3A4 citokroma P450 (ki sodelujejo v presnovi nekaterih glavnih narkotikov). Čeprav so študije *in vitro* pokazale, da ketokonazol zavira oksidacijo obroča granisetrona, to odkritje ne velja za klinično pomembno.

Čeprav so pri uporabi antagonistov receptorjev 5-HT<sub>3</sub> odkrili podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4), sta pogostnost in obseg tega pojava dovolj majhna, da pri zdravih osebah ni klinično pomemben. Vseeno se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, priporoča spremljanje EKG in kliničnih nepravilnosti (glejte poglavje 4.5).

### Pediatrična uporaba

O klinični uporabi granisetrona so poročali Candiotti idr. V prospektivni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami so ocenili 157 otrok, starih od 2 do 16 let, ki so prestali izbirni kirurški poseg. Pri večini bolnikov so ugotovili popolno obvladanje pooperacijske slabosti in bruhanja v prvih dveh urah po kirurškem posegu.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika je pri peroralni uporabi linearna do 2,5-kratnega priporočenega odmerka za odrasle. Iz obsežnega programa določanja odmerkov je razvidno, da antiemetična učinkovitost ni neposredno povezana niti z uporabljenimi odmerki niti s koncentracijami granisetrona v plazmi.

Ko so začetni profilaktični odmerek granisetrona za štirikrat povečali, to ni vplivalo niti na delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, niti na trajanje obvladovanja simptomov.

### Porazdelitev

Granisetron se v veliki meri porazdeli, pri čemer povprečni volumen porazdelitve znaša približno 3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 65 %.

### Biotransformacija

Granisetron se presnavlja predvsem v jetrih z oksidacijo, ki ji sledi konjugacija. Glavne spojine so 7-OH-granisetron ter njegovi sulfatni in glukuronidni konjugati. Čeprav so pri 7-OH-granisetronu in indazolin-N-demetilgranisetronu opazili antiemetične lastnosti, ni verjetno, da bi ti dve spojini znatno prispevali k farmakološkemu delovanju granisetrona pri ljudeh.

Študije jetrnih mikrosomov *in vitro* so pokazale, da ketokonazol zavira glavno presnovno pot granisetrona, kar nakazuje, da pri presnovi sodeluje poddružina 3A citokroma P-450 (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Granisetron se izloča v glavnem s presnavljanjem v jetrih. S sečem se v nespremenjeni obliki izloči povprečno 12 % odmerka granisetrona, 47 % odmerka pa v obliki presnovkov. Preostanek odmerka se izloči v obliki presnovkov z blatom. Srednji razpolovni čas v plazmi po peroralni ali intravenski poti znaša približno 9 ur, z velikimi razlikami med posameznimi bolniki.

### *Okvara ledvic*

Podatki kažejo, da so pri bolnikih s hudo okvaro ledvic farmakokinetični parametri po enkratnem intravenskem odmerku večinoma podobni kot pri zdravih ljudeh.

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter zaradi maligne bolezni je bil celotni plazemski očistek intravensko danega odmerka približno za polovico manjši kot pri bolnikih, ki težav z jetri niso imeli. Kljub tem spremembam odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

### *Starejši*

Pri starejših osebah, ki so dobile posamezen intravenski odmerek, so farmakokinetični parametri v razponu tistih, ki so jih izmerili pri mlajših.

### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih, ki so dobili posamezen intravenski odmerek, je farmakokinetika podobna tisti pri odraslih, ko so ustrezni parametri (volumen porazdelitve, skupni plazemski očistek) normalizirani glede na telesno maso.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, reproduktivne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenosti niso pokazale nobenega posebnega tveganja za človeka, kadar se zdravilo uporablja v za ljudi priporočenih odmerkih. Kljub temu pa pri uporabi velikih odmerkov in ob dolgotrajnem jemanju tveganja za pojav kancerogenosti ni mogoče izključiti.

Študija na kloniranih človeških srčnih ionskih kanalih je pokazala, da granisetron lahko vpliva na srčno repolarizacijo prek zavrtja HERG kalijevih kanalov. Pokazali so, da granisetron zavre tako natrijeve kot kalijeve kanale, kar lahko vpliva na depolarizacijo in repolarizacijo prek podaljšanja intervalov PR, QRS in Q-T. Ti podatki pomagajo pojasniti molekularne mehanizme, po katerih prihaja do nekaterih sprememb EKG (še zlasti podaljšanje Q-T in QRS), ki so povezane s to skupino zdravil. Vendar pa ni zaznati nobenih sprememb frekvence srčnega utripa, krvnega tlaka ali pri beleženju EKG. Če pa se že pojavijo, so običajno brez kliničnega pomena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina (v obliki monohidrata)  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Profilaktično dajanje zdravila Granisetron Lek je treba zaključiti pred začetkom zdravljenja s citostatiki ali uvedbo anestezije.



## 6.3 Rok uporabnosti

### *Neodprte viale*

2 leti

### *Stabilnost med uporabo, po redčenju*

Dokazana kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine po redčenju je 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

### *1 ml in 3 ml viale:*

Viale iz prozornega stekla tipa I s 13 mm gumijastim zamaškom in z zaporko iz aluminija s temno modrim 'flip-off' gumbom.

### Velikosti pakiranj:

#### *1 ml viale:*

1x1 ml, 5x1 ml, 10x1 ml

#### *3 ml viale:*

1x3 ml, 5x3 ml, 10x3 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo razredčite. Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Intravenske injekcije ali infuzije zdravila Granisetron Lek je treba pripraviti v času dajanja in jih je z mikrobiološkega stališča treba uporabiti takoj. Časi shranjevanja pripravljenih raztopin in pogoji pred uporabo niso podprti z mikrobiološkimi podatki in je zanje odgovoren uporabnik zdravila Granisetron Lek (glejte poglavje 6.3).

Razredčene raztopine injekcij ali infuzij je treba pred dajanjem vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev. Lahko se uporabijo le, če je raztopina bistra in brez delcev.

## Priprava injekcije

**Odrasli:** Za pripravo odmerka 1 mg je treba odvzeti 1 ml iz viale in ga razredčiti na 5 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje BP.

Za pripravo odmerka 3 mg je treba odvzeti 3 ml iz vial in ga razredčiti na 15 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje BP (za dajanje v bolusu).

### **Priprava infuzije**

**Odrasli:** Za pripravo odmerka 1 mg ali 3 mg je treba iz vial odvzeti 1 ml ali 3 ml in ga v raztopini za infundiranje razredčiti na skupni volumen 20 do 50 ml s katero koli izmed naslednjih raztopin: natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za injiciranje BP; natrijev klorid BP 1,8 mg/ml in glukoza 40 mg/ml raztopina za injiciranje BP, glukoza 50 mg/ml raztopina za injiciranje BP; Hartmannova raztopina za injiciranje BP; natrijev laktat raztopina za injiciranje BP; ali manitol 100 mg/ml raztopina za injiciranje BP. Za razredčevanje se ne sme uporabljati nobenih drugih raztopin.

**Pediatrična populacija:** Za pripravo odmerka 40 mikrogramov/kg je treba iz vial odvzeti ustrezen volumen (do 3 ml) in ga razredčiti z raztopino za infundiranje (kot za odrasle) na skupni volumen 10 do 30 ml.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/08/02042/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.10.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 30.03.2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 12. 2019