

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Granisetron B. Braun 1 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Do 4,5 mg natrija na 1 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina. pH vrednost raztopine je uravnana na 5 (nominalno območje: 4-6), osmolalnost raztopine pa je 318 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Granisetron B. Braun je pri odraslih indicirano za preprečevanje in zdravljenje:

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

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

Zdravilo Granisetron B. Braun 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 Granisetron B. Braun 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 Granisetron B. Braun 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 Granisetron B. Braun 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 zdravila Granisetron B. Braun pri otrocih, starih 2 leti in več, sta bili dobro dokazani za preprečevanje ter zdravljenje (nadzorovanje) akutne slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, ter za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, ki ju povzroča 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 Granisetron B. Braun v odmerku 1 mg (10 µg/kg) moramo dajati počasi kot intravensko injiciranje. Največji odmerek zdravila Granisetron B. Braun, 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.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker lahko granisetron zmanjša motiliteto črevesja, je treba bolnike z znaki subakutne črevesne obstrukcije, po njegovi uporabi 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 kardiotskično 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 do 4,5 mg natrija na 1 ml raztopine. Ta podatek moramo upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom 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 Granisetron B. Braun 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 Granisetron B. Braun nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka zdravila Granisetron B. Braun sta glavobol in zaprtost, ki je lahko prehodna. Pri zdravilu Granisetron B. Braun 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	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki	< 1/10.000

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

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

Opis izbranih 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 Granisetron B. Braun 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-hidroksitriptamina)

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 sistemski 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 kataloksičnim učinkovinam se serotonin (5-HT) sprosti iz enterokromafinih 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 nevtropnimi 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-HT₃ 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 populacija

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 povišanje 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 kalijevih kanalčkov. 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
citronska kislina monohidrat
natrijev hidroksid (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.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Zdravilo se mora porabiti takoj po odprtju. Samo za enkratno uporabo. Ostanek zdravila je treba zavreči.

Po redčenju

Dokazali so, da je raztopina med uporabo kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C in običajni sobni razsvetljavi ter zaščitena pred direktno sončno svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika se mora zdravilo porabiti takoj. Če se bo zdravilo shranilo, se mora razredčitev pripraviti pod primernimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne steklene ampule; vsebina 1 ml in 3 ml.

Pakiranja: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 3 ml in 10 x 3 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava infuzije

Odrasli: Vsebino 1 ml ampule lahko razredčimo na 5 ml volumen; vsebino 3 ml ampule lahko razredčimo na 15 ml volumen.

Zdravilo Granisetron B. Braun lahko razredčimo tudi v 20 ml do 50 ml združljive infuzijske tekočine in ga potem kot intravensko infuzijo dajemo 5 minut v katerokoli od naslednjih raztopin:

0,9 % w/v natrijevega klorida za injiciranje

0,18 % w/v natrijevega klorida in 4 % glukoze za injiciranje

5 % w/v glukoze za injiciranje

Hartmanove raztopine

1,87 % w/v natrijevega laktata za injiciranje

10 % manitola za injiciranje

1,4 % w/v natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje

2,74 % w/v natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje

4,2 % w/v natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje

Za razredčevanje ne smemo uporabljati nobenih drugih raztopin.

Otroci, stari 2 leti in več: Za pripravo odmerka 10–40 µg/kg telesne mase odvezamo ustrezen volumen zdravila in ga razredčimo z infuzijsko tekočino (kot pri odraslih), tako da znaša celotni volumen 10 ml do 30 ml.

Opozorilo: Zdravila Granisetron B. Braun v raztopini ne smemo mešati z nobenim drugim zdravilom.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
Melsungen

Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1841/08 (škatla s 5 ampulami z 1 ml koncentrata)
5363-I-1842/08 (škatla z 10 ampulami z 1 ml koncentrata)
5363-I-1843/08 (škatla s 5 ampulami s 3 ml koncentrata)
5363-I-1844/08 (škatla z 10 ampulami s 3 ml koncentrata)

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.11.2011