

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Granisetron Teva 3 mg/3 ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje ali injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

3 ml koncentrata vsebujejo 3 mg granisetrona (v obliki granisetronijevega klorida). Vsaka ampula ali viala vsebuje 3 ml koncentrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml koncentrata vsebuje 3,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje ali injiciranje
Sterilna, bistra, brezbarvna raztopina s pH 5,0-7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Granisetron Teva se uporablja, pri odraslih za preprečevanje in zdravljenje

- akutne slabosti in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije ali radioterapije,
- postoperativne slabosti in bruhanja

Zdravilo Granisetron Teva se uporablja za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije in radioterapije.

Zdravilo Granisetron Teva se uporablja, pri otrocih starih 2 leti in več, za preprečevanje slabosti in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Slabost in bruhanje, ki sta posledica kemoterapije in obsevanja

Preprečevanje (akutna in zapoznela slabost)

Odmerek 1-3 mg (10 - 40 µg/kg) koncentrata granisetrona za raztopino za infundiranje ali injiciranje je treba aplicirati kot počasno intravensko injekcijo ali kot razredčeno raztopino za infundiranje 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 µg/kg) koncentrata granisetrona za raztopino za infundiranje ali injiciranje je treba aplicirati kot počasno intravensko injekcijo ali kot razredčeno raztopino za infundiranje vsaj 5 minut. Raztopino je treba razredčiti na količino 5 ml za vsak mg. Nadaljnje odmerke koncentrata

granisetrona za raztopino za infundiranje ali injiciranje je potrebno dati v najmanj 10-minutnih presledkih. Največji odmerek, ki se ga lahko da v času 24 ur, ne sme preseči 9 mg.

Kombinacija s kortikosteroidi

Učinkovitost parenteralnega granisetrona lahko povečamo z intravenskim dodatkom kortikosteroida. Tako lahko na primer damo, 8 do 20 mg deksametazona pred začetkom zdravljenja zdravljenja s citostatiki ali pa 250 mg metilprednizolona pred začetkom zdravljenja in ponovno kmalu po koncu kemoterapije.

Pediatrična populacija

Temeljito je dokazano, da je uporaba koncentrata granisetrona za raztopino za infundiranje ali injiciranje 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 µg/kg telesne mase (največ 3 mg) je treba aplicirati v obliki intravenske infuzije, razredčen z 10–30 ml infuzijske tekočine. Bolnik naj dobi 5-minutno infuzijo pred začetkom kemoterapije. V obdobju 24 ur je dovoljen še en dodaten odmerek, če je to potrebno. Med začetno infuzijo in tem dodatnim odmerkom mora preteči vsaj 10 minut.

Postoperativna slabost in bruhanje

Odmerek 1 mg (10 µg/kg) koncentrata granisetrona za raztopino za infundiranje je treba razredčiti na količino 5 ml in aplicirati s počasno intravensko injekcijo. Največji odmerek granisetrona, ki ga bolnik dobi v obdobju 24 ur, ne sme preseči 3 mg.

Pri preprečevanju postoperativne slabosti in bruhanja je treba odmerjanje granisetrona končati pred indukcijo anestezije.

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje. Kliničnih dokazov ni dovolj, da bi bilo uporabo koncentrata za raztopino za infundiranje ali injiciranje mogoče priporočiti za preprečevanje in zdravljenje pooperacijske slabosti in bruhanja pri otrocih.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in bolniki z okvaro ledvic

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

Okvara jeter

Do zdaj 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 kot počasna, 30-sekundna intravenska injekcija ali kot 5-minutna intravenska infuzija, za katero se odmerek razredči z 20 do 50 ml infuzijske tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (granisetron) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker lahko granisetron zmanjša motilnost spodnjega dela črevesja, je potrebno spremljati bolnike, ki po uporabi zdravila kažejo znake subakutne črevesne obstrukcije.

Kakor pri drugih antagonistih 5-HT₃ so pri uporabi granisetrona poročali o spremembah EKG, vključno z podaljšanjem QT intervala. Pri bolnikih z že obstoječimi aritmijami ali motnjami srčnega prevajanja lahko to privede do kliničnih posledic. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih s sočasnimi srčnimi boleznimi ali anomalijami ravni elektrolitov in pri tistih, ki se zdravijo s kardiotoksično kemoterapijo (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o navzkrižni preobčutljivosti med antagonistami 5-HT₃ (npr. dolasetron, ondansetron).

Serotoninski sindrom

Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ 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)). Zaradi možnega pojava simptomov, podobnih serotoninskemu sindromu, se svetuje ustrezno opazovanje bolnikov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kakor pri drugih antagonistih 5-HT₃ so pri uporabi granisetrona poročali o primerih sprememb EKG, vključno s podaljšanjem intervala Q-T. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T, oziroma ki so antiaritmiki, lahko to privede do kliničnih posledic (glejte poglavje 4.4).

V študijah, v katerih so sodelovale zdrave osebe, niso našli dokazov o medsebojnem delovanju med granisetronom in benzodiazepini (lorazepam), nevroleptiki (haloperidol) ali protiulkusnimi zdravili (cimetidin). Poleg tega niso odkrili očitnega medsebojnega delovanja med granisetronom in emetogenimi kemoterapijami.

Specifičnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso opravili na anesteziranih bolnikih.

Indukcija jetrnih encimov s fenobarbitalom je pri ljudeh povzročila povečanje celotnega plazemskega očistka (za približno 25 %). Po intravenski uporabi granisetrona.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko ketokonazol vpliva na presnovo granisetrona preko družine izoencimov citokroma P450 3A. Klinični pomen te interakcije ni znan.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Pri sočasni uporabi antagonistov 5-HT₃ 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

Na voljo je omejena količina podatkov o uporabi granisetrona pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive učinke na nosečnost in niso pokazale teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Iz varnostnih razlogov se je treba izogibati predpisovanju granisetrona nosečnicam.

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 Teva dojenje odsvetuje.

Plodnost

Pri podganah, uporaba granisetrona, ni pokazala škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja in plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Granisetron Teva nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinkiPovzetek varnostnega profila

Najbolj pogosta neželena učineka sta glavobol in zaprtje, ki sta lahko prehodna. Pri uporabi granisetrona so poročali o EKG spremembah, vključno z podaljšanjem QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Povzetek neželenih učinkov v tabeli.

V preglednici so neželeni učinki povezani z granisetronom in drugimi antagonisti 5-HT₃ pridobljeni v kliničnih študijah in iz post-marketingških podatkov.

Neželeni učinki so opredeljeni glede na sledeče stopnje pogostnosti:

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	
Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr.: anafilaksa), urtikarija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	insomnija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Občasni	ekstrapiramidne reakcije, serotoniniski sindrom
Srčne bolezni	
Občasni	podaljšanje QT intervala
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	zaprtje
Pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	povišane vrednosti transaminaz*
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	izpuščaji

* podobna pogostnost pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno terapijo

Opis izbranih neželenih učinkov

Kot pri drugih antagosnistih 5-HT₃, so tudi pri uporabi granisetrona poročali o spremembah EKG diagrama vključno z podaljšanjem QT intervala (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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifični antidot za granisetron ne obstaja. V primeru prevelikega odmerka je potrebno simptomatično zdravljenje. Poročali so o posameznih 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.

Nevrološki mehanizmi, slabost in bruhanje zaradi posredovanja serotonina

Serotonin je glavni nevrottransmitter, ki je odgovoren za emezo po kemoterapiji ali obsevanju. Receptorji za 5-HT₃ so na treh mestih: v vagusnih živčnih končičih v prebavilih ter v kemoreceptorskih sprožilnih conah, ki se nahajajo na območjih *area postrema* in *nucleus tractus solidarius* centra za bruhanje v možganskem deblu. Kemoreceptorske sprožilne cone so v kavdalnem delu četrtega možganskega prekata (*area postrema*). Ta struktura nima učinkovite krvno-možganske pregrade, zato zazna emetične učinkovine v sistemskem krvnem obtoku in cerebrospinalnem likvorju. Center za bruhanje se nahaja v medularnih strukturah možganskega debla. Večino impulzov dobiva iz kemoreceptorskih sprožilnih con, poleg impulzov iz črevesa, ki se prenašajo po vagusnih in simpatičnih živčnih vlaknih.

Po izpostavljenosti obsevanju ali citotoksičnim učinkovinam se iz enterokromafinskih celic sluznice tankega črevesa v bližini dovodnih vagusnih nevronov, na katerih so receptorji za 5-HT₃, sprosti serotonin (5-HT). Sproščeni serotonin aktivira vagusne nevrone prek receptorjev za 5-HT₃, kar po posredovanju kemoreceptorske sprožilne cone na območju *area postrema* privede do močnega emetičnega odziva.

Mehanizem delovanja

Granisetron je močan antiemetik in zelo selektiven antagonist receptorjev za 5-hidroksitriptamin (5-HT₃). Študije vezave z radioligandi so pokazale, da ima granisetron zanemarljivo afiniteto za druge vrste receptorjev, vključno s tistimi za 5-HT, in za dopaminska vezavna mesta D₂.

Slabost in bruhanje, ki sta posledica kemoterapije in obsevanja

Dokazano je, da intravensko uporabljeni granisetron preprečuje slabost in bruhanje, povezana s kemoterapijo proti raku, pri odraslih in pri otrocih, starih od 2 do 16 let.

Postoperativna 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 snovmi in drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki poteka prek delovanja granisetrona na citokrom 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-HT₃ odkrili podaljšanje intervala Q-T (glejte poglavje 4.4), sta pogostost in obseg tega pojava dovolj majhna, da pri normalnih osebah ni klinično pomemben. Vseeno se pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T, priporoča spremljanje EKG in klinično pomembnih nenormalnosti (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična uporaba

O klinični uporabi granisetrona so poročali Candiotti idr. V prospektivni, večcentrični, 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 postoperativne 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 obsežno porazdeli; povprečni volumen porazdelitve je približno 3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 65-odstotna.

Biotransformacija

Granisetron se presnavlja predvsem v jetih 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 razkrile, da ketokonazol zavira glavno presnovno pot granisetrona, kar nakazuje, da pri presnovi sodeluje poddružina 3A citokroma P-450 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Najpomembnejša pot izločanja je presnova v jetih. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči povprečno 12 % odmerka granisetrona, v obliki metabolitov pa se izloči približno 47 % odmerka. Preostanek se izloči z blatom v obliki metabolitov. Povprečni razpolovni čas v plazmi bolnikov, ki so zdravilo dobili peroralno ali intravensko, je približno 9 ur, vendar so med posamezniki velike razlike.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Popuščanje ledvic

Iz podatkov je razvidno, da so pri bolnikih s hudim popuščanjem ledvic farmakokinetični parametri po posameznem intravenskem odmerku na splošno podobni tistim pri zdravih posameznikih.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter zaradi neoplazije, ki vključuje jetra, je skupni plazemski očistek intravenskega odmerka za približno pol manjši v primerjavi z bolniki, pri katerih jetra niso prizadeta. Prilagajanje odmerkov kljub tem spremembam ni potrebno (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, ki temeljijo na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti, ne kažejo posebnih tveganj za ljudi. Študije karcinogenosti niso razkrile posebnega tveganja za ljudi, če se zdravilo uporablja v priporočenem terapevtskem odmerku. Vendar tveganja za karcinogeno delovanje ni mogoče izključiti, če se zdravilo uporablja v večjih odmerkih in v daljših časovnih obdobjih. Študija s kloniranimi ionskimi kanali iz človeškega srca je pokazala, da ima granisetron potencial za vpliv na srčno repolarizacijo, ki poteka prek blokiranja kalijevih kanalov HERG. Odkrili so, da granisetron blokira natrijeve in kalijeve kanale, kar lahko prek podaljšanja intervalov PR, QRS in Q-T vpliva na depolarizacijo in repolarizacijo. Ti podatki pomagajo razjasniti molekulske mehanizme, zaradi katerih se pojavijo nekatere spremembe EKG (zlasti podaljšanje intervalov Q-T in QRS), povezane s to skupino učinkovin. Vendar niso opazili sprememb srčne frekvence, krvnega tlaka ali sledi EKG. Tudi če se spremembe pojavijo, običajno niso klinično pomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Raztopina mora biti uporabljena takoj po redčenju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.
Vsebnik shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml, brezbarvne, steklene (tip I) ampule; velikosti pakiranja: 1, 5 ali 10 ampul.
 3 ml, brezbarvne, steklene (tip I) vial, zapečatene z gumijasto zaporko in belim pokrovčkom;
 velikosti pakiranja: 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred uporabo razredčite. Samo za enkratno uporabo. Neuporabljen odmerek je treba zavreči.
 Pred uporabo je treba pripravljeno raztopino za injiciranje ali infundiranje vizualno pregledati za prisotnost vidnih delcev. Pripravljeno raztopino lahko uporabite samo, če je bistra in ne vsebuje vidnih delcev.

Priprava infuzije

Mladostniki, telesne mase najmanj 50 kg

Za pripravo odmerka 40 µg/kg odvzamemo ustrezen volumen iz ampule ter ga razredčimo z infuzijsko raztopino 10 do 30 ml. Uporabimo lahko katero koli od naslednjih 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 injiciranje
- raztopina natrijevega laktata ali 10 % raztopina manitola.

Za redčenje ne smemo uporabiti drugih raztopin.

Odrasli

Za pripravo odmerka 3 mg je treba odvzeti 3 ml iz ampule in ga razredčiti bodisi z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida na 15 ml (za bolusno dajanje) bodisi z infuzijsko tekočino na skupno 20 do 50 ml z eno izmed naslednjih 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 injiciranje
- raztopina natrijevega laktata ali 10 % raztopina manitola.

Za redčenje ne smemo uporabiti drugih raztopin.

Intravensko infuzijo granisetrona pripravite v času dajanja (glejte poglavje 6.3).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
 Swensweg 5
 2031 GA Haarlem
 Nizozemska

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

H/08/00715/007-012

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

Datum prve odobritve: 19. 11. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 04. 2017