

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Granisetron Teva 1 mg/1 ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektio-/infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg granisetronia (granisetronihydrokloridina).

Yksi ampulli sisältää 1 ml injektio-/infuusiokonsentraattia.

Apuaineet

Yksi millilitra injektio-/infuusiokonsentraattia sisältää 3,5 mg natriumia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten on steriili, kirkas, väritön liuos, jonka pH on 5,0–7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Granisetron Teva injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan aikuisilla

- leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua.
- solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua.

Lisäksi Granisetron Teva on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan aikuisten ja yli 2-vuotiaiden lasten solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kemoterapian ja sädehoidon aiheuttama oksentelu ja pahoinvointi
Ehkäisy (akuutin ja viivästyneen pahoinvoinnin ehkäisy)

Potilaalle annetaan 1 - 3 mg:n (10 - 40 mikrog/kg:n) annos Granisetron Teva infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna 5 minuutin i.v.-infuusiona ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. 1 mg injektionestettä laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen.

Hoito (akuutti pahoinvointi)

Potilaalle annetaan 1 - 3 mg:n (10 - 40 mikrog/kg:n) annos Granisetron Teva infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna 5 minuutin i.v.-infuusiona ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. 1 mg injektionestettä laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen. Granisetron Teva -lisäannokset voi antaa aikaisintaan 10 minuutin kuluttua edellisestä annoksesta. välein. Vuorokausiannos (24 h) ei saa ylittää 9:ää mg.

Granisetroni yhdistelmänä adrenokortikosteroidien kanssa

Laskimonsisäisellä kortikosteroidilla voidaan tehostaa parenteraalisesti annetun granisetronin tehoa. Esimerkiksi 8 - 20 mg deksametasonia annetaan ennen solunsalpaajahoidon alkua tai 250 mg metyyliprednisolonia ennen solunsalpaajahoidon alkua tai välittömästi sen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Granisetron Teva infuusiokonsentraatin turvallisuus ja teho on osoitettu yli 2-vuotiaiden lasten solunsalpaajien aiheuttaman akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. Annos 10 - 40 mikrog/kg (3 mg:aan asti) annostellaan i.v.-infuusiona, laimennetaan 10 - 30 ml:lla infuusionestettä ja annetaan 5 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Yksi lisäannos voidaan tarvittaessa antaa 24 tunnin sisällä. Lisäannoksen saa antaa aikaisintaan 10 minuutin kuluttua edellisen infuusion päättymisestä.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

1 mg:n annos (10 mikrog/kg) Granisetron Teva infuusiokonsentraattia, liuosta varten, laimennetaan 5 millilitraksi ja annetaan hitaana laskimonsisäisenä injektiona. Vuorokauden (24 tunnin) kuluessa annettava enimmäisannos on 3 mg granisetronia.

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä Granisetron Tevan anto on suoritettava ennen anestesian induktiota.

Pediatriset potilaat

Olemassa olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa. Valmistetta ei suositella lapsille postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon, koska kliinistä tutkimustietoa ei ole riittävästi.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Erityisiä varoituksia valmisteen käytöstä ei ole ikääntyneille eikä munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Näyttöä haittatapahtumien lisääntymisestä maksasairauspotilaille ei ole tähän mennessä saatu. Granisetronin kinetiikan vuoksi valmistetta on käytettävä heille varauksella, vaikka annoksen säätäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Antotapa voi olla joko hidas i.v.-injektio (yli 30 sekuntia) tai 5 minuuttia kestävä i.v.-infuusio laimennettuna 20 - 50 ml:lla infuusionestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Subakuutista suolitukoksesta kärsiviä potilaita on seurattava annostelun jälkeen, koska granisetroni voi hidastaa suolen motiliteettia.

Kuten muillakin 5-HT₃ -antagonisteilla granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentyminen. EKG-muutoksella saattaa olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on entuudestaan sydämen rytmi- tai johtumishäiriöitä. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilaille, joilla on sydänsairaus, sydäntoksinen solunsalpaajahoito ja/tai samanaikainen elektrolyyttipoikkeama (ks. kohta 4.5).

Ristireagointia 5-HT₃ -antagonisteille (esim. dolasetroni ja ondansetroni) on raportoitu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kuten muillakin 5-HT₃ –antagonisteilla, granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä. EKG-muutoksella voi olla kliinistä merkitystä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja/tai aiheuttavan rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille ihmisille tehdyissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutusta granisetronin ja bentsodiatsepiinien (loratsepaami), neuroleptien (haloperidoli) tai ulkuslääkkeiden (simetidiini) välillä. Oksentelua ja pahoinvointia aiheuttavien solunsalpaajahoitojen kanssa käytettynä granisetronilla ei ole todettu ilmeisiä lääkeyhteisvaikutuksia.

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty nukutetuille potilaille.

Fenobarbitaalin maksaentsyymejä indusoiva vaikutus on johtanut tutkimushenkilöillä plasman kokonaispuhdistuman suurenemiseen (noin 25 %), kun granisetronia on annettu laskimoon.

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että ketokonatsoli saattaa estää granisetronin sytokromi P450 3A -isoentsyymiryhmän välityksellä tapahtuvaa metaboliaa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja granisetronin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria toksisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kappale 5.3). Varotoimenpiteenä on parempi välttää granisetronin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö granisetroni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokintaa ei suositella granisetronihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Granisetronilla ei ole haitallisia vaikutuksia rotan lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Granisetronin ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista

Granisetronin yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja ummetus, jotka voivat olla ohimeneviä. Granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu granisetroniin ja muihin 5-HT₃ –antagonisteihin liittyviä haittavaikutuksia, joita on raportoitu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on esitetty seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti:

- Hyvin yleiset (> 1/10)
- Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)
- Melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100)
- Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1000)
- Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)

| | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Immuunijärjestelmä | |
| Melko harvinainen | Yliherkkyysoireet esim. anafylaksia, |

| | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| | nokkosihottuma |
| Psyykkiset häiriöt | |
| Yleinen | Unettomuus |
| Hermosto | |
| Hyvin yleinen | Päänsärky |
| Melko harvinainen | Ekstapyramidaaliset reaktiot |
| Sydän | |
| Melko harvinainen | QT-ajan pidentyminen |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Hyvin yleinen | Ummetus |
| Yleinen | Ripuli |
| Maksa ja sappi | |
| Yleinen | Kohonneet maksan transaminaasiarvot* |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Melko harvinainen | Ihottuma |

* Esiintyvyys yhtä yleistä potilailla, jotka saivat vertailuvalmisteita.

Lisätietoja valikoiduista haittavaikutuksista

Granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.9 Yliannostus

Granisetronille ei ole olemassa spesifistä antidoottia. Yliannostuksen yhteydessä potilaalle annetaan oireenmukaista hoitoa. Kertainjektioina annetun 38,5 mg:n granisetroni yliannostuksen yhteydessä on raportoitu lähinnä lievää päänsärkyä, mutta ei muita jälkiseurauksia. .

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit
ATC-koodi: A04AA02

Neurologinen vaikutusmekanismi, serotoniinivälitteinen pahoinvointi ja oksentelu

Serotoniini on pääasiallinen hermoston välittäjäaine, joka aiheuttaa solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeisen oksentelun. 5-HT₃-reseptoreita esiintyy kolmella alueella: mahasuolikanavan vagaalisissa hermonpäätteissä ja kemoreseptorien aktivoivilla alueilla, jotka sijaitsevat area postrema ja aivorungon oksennuskeskuksen noradrenergisessä tumakkeessa (nucleus tractus solitarius). Aivojen oksennuskeskuksen sisältävä alue sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla (area postrema). Tästä rakenteesta puuttuu tehokas veri-aivoeste, ja se havaitsee emeettiset aineet sekä systeemisessä verenkierrossa ja selkäydinnesteessä. Oksennuskeskus sijaitsee aivorungon medullaarisissa rakenteissa. Se saa pääasialliset signaalit oksennuskeskuksen alueelta sekä vagaalisen ja sympaattisen signaalin suolesta.

Sädetykselle tai solunsalpaajille altistumisen seurauksena serotoniinia (5-HT) vapautuu ohutsuolen limalvon enterokromaffiinisista soluista. Nämä ovat vagaalisten afferenttien hermosolujen vieressä, missä 5-HT₃ –reseptorit sijaitsevat. Vapautunut serotoniini aktivoi vagaalisia hermosoluja 5-HT₃-reseptoreiden kautta, mikä johtaa voimakkaaseen emeettiseen vasteeseen oksennuskeskuksen area postreman välityksellä.

Vaikutusmekanismi

Granisetroni on oimakas antiemeetti ja hyvin selektiivinen 5-hydroksitryptamiinireseptorin (5-HT₃) salpaaja. Radioligandisitoutumistutkimusten mukaan granisetronilla on erittäin heikko affiniteetti muuntyyppisiin reseptoreihin, 5-HT-, ja dopamiini D₂-reseptorit mukaan lukien.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Laskimonsisäisesti annetun granisetronin on todettu estävän syövän kemoterapiaan liittyvää pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla ja 2 - 16-vuotiailla lapsilla.

Leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Laskimonsisäisesti annetun granisetronin on osoitettu olevan tehokas leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ehkäisyssä ja hoidossa aikuisilla.

Granisetronin farmakologiset ominaisuudet

Granisetronilla on raportoitu sytokromi P450:een liittyviä yhteisvaikutuksia neurotrooppisten ja muiden vaikuttavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että granisetroni ei vaikuta sytokromi P450:n alaryhmän 3A4:n toimintaan (osallistuu eräiden nukutusaineiden metaboliaan). *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että ketokonatsoli estää granisetronin rengasrakenteen hapettumista. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Vaikka QT-ajan pidentymistä on havaittu 5-HT₃ -antagonisteilla (ks. kohta 4.4), tätä vaikutusta on todettu vain sellaisella esiintyvyydellä ja laajuudella, ettei sillä ole kliinistä merkitystä terveille henkilöille. On kuitenkin suositeltavaa seurata sekä EKG- että kliinisiä muutoksia hoidettaessa potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Granisetronin kliinistä käyttöä on raportoitu (Candiotti et al.). Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä tehtävässä monikeskustutkimuksessa tutkittiin 157 iältään 2 - 16-vuotiaasta lasta, jotka joutuivat elekttiiviseen leikkaukseen. Kahden ensimmäisen tunnin aikana leikkauksesta useimmilla potilailla ei havaittu pahoinvointia eikä oksentelua.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annostelun farmakokinetiikka on lineaarista 2,5 -kertaiseen aikuisten suositusannokseen asti. Annosvastetutkimuksissa on havaittu, että granisetronin antiemeettinen vaikutus ei yksiselitteisesti korreloidu annettuun annokseen tai granisetronin plasmapitoisuuteen.

Granisetronin pahoinvointia ehkäisevän aloitusannoksen nelinkertaistamisella ei ollut vaikutusta hoitovasteen saaneiden potilaiden määrään eikä oireiden kestoon.

Jakautuminen

Granisetronin jakautumistilavuus on suuri, keskimäärin noin 3 l/kg. Plasmaproteiiniin sitoutuminen on noin 65 %.

Biotransformaatio

Granisetroni metaboloituu ensisijaisesti maksassa oksidaation ja sitä seuraavan konjugaation kautta. Tärkeimmät yhdisteet ovat 7-OH-granisetroni sekä sen sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatit. Vaikka 7-OH-granisetronilla ja indatsoli-N-desmetyyli granisetronilla on todettu antiemeettisiä ominaisuuksia, on epätodennäköistä, että ne vaikuttaisivat merkittävästi granisetronin farmakologiseen vaikutukseen ihmisellä. Maksan mikrosomaaliset in vitro -tutkimukset osoittavat, että ketokonatsoli estää granisetronin pääasiallista metaboliareittiä, mikä viittaa metabolian tapahtuvan sytokromi P450:n CYP3A-alaryhmän välityksellä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Puhdistuma tapahtuu lähinnä metaboloitumalla maksassa. Virtsaan granisetroniannoksesta erittyä muuttumattomana 12 % ja metaboliitteina 47 %. Loput erittyvät metaboliitteina ulosteeseen. Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 9 tuntia sekä suun kautta että laskimoon annettuna. Yksilölliset vaihtelut ovat suuria.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on todettu, että farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen ovat yleensä samat kuin terveillä henkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta maksan syöpämuutosten vuoksi, granisetronin kokonaisplasmapuhdistuma laskimoon annetun annoksen jälkeen oli noin puolet siitä, mitä normaalin maksan omaavilla potilailla. Näistä muutoksista huolimatta ei annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäillä potilailla farmakokineettiset parametrit olivat laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen samoissa rajoissa kuin muilla aikuisilla.

Pediatriiset potilaat

Lapsilla farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen olivat vastaavat kuin aikuisilla, kun tietyt parametrit (jakautumistilavuus ja kokonaisplasmapuhdistuma) normalisoitiin suhteessa kehon painoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, toistuvan annoksen toksisuuskokeisiin, lisääntymistoksisuustutkimuksiin sekä genotoksisuuteen perustuvista prekliinisistä tutkimustiedoista ei ilmennyt erityistä vaaraa ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksissa ihmisillä ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille suositelluilla annoksilla. Karsinogeenisuuden riskiä ei voida kuitenkaan sulkea pois suuremmilla annoksilla ja pidempiaikaisessa käytössä.

Kloonatuilla ihmisen sydämen ionikanavilla tehty tutkimus osoitti, että granisetroni saattaa vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla HERG-kaliumkanavia. Granisetronin on osoitettu estävän sekä natrium- että kaliumkanavia, mikä saattaa vaikuttaa sekä depolarisaatioon että repolarisaatioon pidentämällä PR-, QRS- ja QT-aikaa. Nämä tiedot auttavat selvittämään niitä molekulaarisia mekanismeja, jotka vaikuttavat tämän lääkeaineryhmän käyttöön liittyvien joidenkin EKG-muutosten (etenkin QT- ja QRS-ajan pitenemisen) esiintymiseen. Sydämen lyöntitaajuus, verenpaine tai EKG-käyrä eivät kuitenkaan muutu. Jos muutoksia ilmenee, niillä ei tavallisesti ole kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Liuos on käytettävä heti laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml, kirkas tyyppin I lasiampulli; pakkauskoot: 1, 5 tai 10 ampullia

1 ml, kirkas tyyppin I lasinen injektio-pullo, suljettu kumitulpalla ja vihreällä korkilla; pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektio-pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Laimennettava ennen käyttöä. Yhtä käyttökertaa varten. Mahdollisesti käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Laimennettu injektio- ja infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa.

Infuusion sekoittaminen käyttövalmiiksi

Lapset

Sekoittaaksesi käyttövalmiiksi annoksen 40 µg/kg vedä ruiskuun asianmukainen määrä valmistetta ja laimenna se infuusionesteeseen siten, että kokonaistilavuudeksi tulee 10–30 ml. Valmistetta voidaan sekoittaa seuraaviin injektioesteisiin:

- 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen
- 0,18-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen ja 4-prosenttiseen glukoosiliuokseen
- 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen
- Hartmannin injektioesteeseen
- natriumlaktaattiliuokseen tai 10-prosenttiseen mannitoliliuokseen.

Muita laimentimia ei saa käyttää.

Aikuiset

Sekoittaaksesi käyttövalmiiksi annoksen 1 mg vedä ruiskuun 1 ml valmistetta ja laimenna se 5 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Muita laimentimia ei saa käyttää.

Laskimoon annettava granisetroni-infuusio on sekoitettava käyttövalmiiksi annon yhteydessä (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23464

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.6.2012