

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Granisetron Stada 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Granisetron Stada 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg granisetronia (hydrokloridina).
Jokainen 2 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg granisetronia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 55,780 mg laktoosimonohydraattia.
Jokainen 2 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111,560 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

1 mg tabletti: Tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai valkeahkoja kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä GS toisella puolella eikä toisella puolella mitään merkintää.

2 mg tabletti: Tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai valkeahkoja kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä GS2 toisella puolella eikä toisella puolella mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Granisetron Stada -kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla.

Granisetron Stada -kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu ennaltaehkäisemään solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1 mg kahdesti tai 2 mg kerran vuorokaudessa korkeintaan viikon ajan säde- tai sytostaattihoidon jälkeen. Ensimmäinen granisetroniannos on annettava tunnin sisällä ennen sädehoidon tai kemoterapian aloittamista. Deksametasonia (max 20 mg kerran vuorokaudessa) on käytetty samanaikaisesti suun kautta.

Pediatriset potilaat

Granisetronitablettien turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät ja munuaisten vajaatoiminta

Erityisiä varoituksia valmisteen käytöstä ei ole iäkkäille eikä munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 rytmii- tai johtumishäiriöitä. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on sydänsairaus, sydäntoksinen solunsalpaajahoito ja/tai samanaikainen elektrolyyttipoikkeama (ks. kohta 4.5).

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

Serotoniinioireyhtymä

5-HT₃-antagonisteja käytettäessä yksinään, mutta useimmiten niiden yhteiskäytössä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI-lääkkeet ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät eli SNRI-lääkkeet mukaan lukien), on raportoitu serotoniinioireyhtymää. Potilaita pitää tarkkailla asianmukaisesti serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden havaitsemiseksi.

Pediatriset potilaat

Näiden tablettien käyttöä ei suositella lapsille, koska kliiniset tiedot ovat riittämättömät.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)

5-HT₃-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (SSRI- ja SNRI-lääkkeet mukaan lukien) samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää.

4.6 Hedelmällisyys, 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 tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Granisetronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

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.

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$

yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyysoireyhtymät esim. anafylaksia, nokkosihottuma
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Ekstrapyramidaaliset reaktiot
Melko harvinainen	Serotoniinioireyhtymä (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5)
Sydän	

Melko harvinainen	QT-ajan pidentyminen
Ruuansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ummetus
Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	
Yleinen	Kohonneet maksan transaminaasiarvot*
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Ihottuma

*Esiintyvyys yhtä yleistä potilailla, jotka saivat vertailuvalmisteita

Lisätietoja valikoiduista haittavaikutuksista

Kuten muillakin 5-HT₃-antagonisteilla, granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Muiden 5-HT₃-antagonistien tavoin, granisetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisten toimintojen häiriöitä ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Granisetronille ei ole olemassa spesifistä antidootia. Tablettien yliannostustapauksissa potilaille annetaan oireenmukaista hoitoa. Kertainjektiona annetun 38,5 mg:n granisetronin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu lähinnä lievää päänsärkyä, mutta ei muita jälkiseurauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, Serotoniiniantagonistit
 ATC-koodi: A04A A02

Neurologinen vaikutusmekanismi, serotoniinivälitteinen pahoinvointi ja oksentelu

Serotoniini on pääasiallinen hermoston välittäjäaine, joka aiheuttaa solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeisen oksentelun. 5-HT₃-reseptoreita esiintyy kolmella alueella: maha-suolikanavan vagaalisissa hermonpäätteissä ja kemoreseptorien aktivoivilla alueilla ("chemoreceptor trigger zones"), jotka

sijaitsevat *area postrema* ja aivorungon oksennuskeskuksen noradrenergisessä tumakkeessa (*nucleus tractus solitarius*). Kemoreseptorien aktivoivat alueet sijaitsevat neljännen aivokammion pohjalla (*area postrema*). Tästä rakenteesta puuttuu tehokas veri-aivoeste, ja se havaitsee emeettiset aineet sekä systeemisessä verenkierrössä ja selkäydinnesteessä. Oksennuskeskus sijaitsee aivorungon medullaarisissa rakenteissa. Se saa pääasialliset signaalit kemoreseptorien aktivoivilta alueilta 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 *area postrema*:ssa sijaitsevan kemoreseptorien aktivoivan alueen välityksellä.

Vaikutusmekanismi

Granisetroni on voimakas antiemeetti ja hyvin selektiivinen 5-hydroksitryptamiini (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:

Suun kautta annetun granisetronin on osoitettu estävän solunsalpaajan aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu:

Suun kautta annettu granisetroni on osoittautunut tehokkaaksi aikuisten postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa.

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).

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 keston.

Imeytyminen

Granisetroni imeytyy nopeasti ja täydellisesti, mutta oraalinen hyötyosuus pienenee noin 60 %:iin ensikierron metabolian vaikutuksesta. Ruoka ei yleensä vaikuta oraaliseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Granisetronin jakautumistilavuus on suuri, keskimäärin noin 3 l/kg. Plasman proteiiniin 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 7OH-granisetronilla ja indatsoli-N-desmetyyligranisetronilla 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 % annoksesta. 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 (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Tabletteja ei suositella lapsille.

Iäkkäät

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

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, joissa jotkut tähän lääkeryhmään kuuluvien aineiden käyttöön liittyvät EKG-muutokset (etenkin QT- ja QRS-ajan pidentyminen) tapahtuvat. Sydämen lyöntitiheys, verenpaine tai EKG-käyrä eivät kuitenkaan muutu. Jos muutoksia ilmenee, niillä ei ole yleensä kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymättömästä PVC/PVDC-alumiinifoliosta tehdyt läpipainopakkaukset laatikossa, joka sisältää 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 tai 500 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 22016
2 mg: 22017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.09.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.03.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Granisetron STADA 1 mg filmdragerade tabletter
Granisetron STADA 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg granisetron (som hydroklorid).
Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg granisetron (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 55,780 mg laktosmonohydrat.
Varje tablett innehåller 111,560 mg laktos monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

1 mg tabletter: Runda, vita eller vitaktiga filmdragerade tabletter, märkta med "GS" på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.
2 mg tabletter: Runda, vita eller vitaktiga filmdragerade tabletter, märkta med "GS2" på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Granisetron Stada filmdragerade tabletter är indicerat hos vuxna för att förbygga och lindra akut illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling.

Granisetron Stada filmdragerade tabletter är indicerad hos vuxna för att förebygga fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen är 1 mg två gånger dagligen eller 2 mg en gång dagligen upp till en vecka efter strålbehandling eller kemoterapi. Första dosen av granisetron intas 1 timme innan behandlingen påbörjas.
Dexametason har använts samtidigt i doser upp till 20 mg en gång dagligen peroralt.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för granisetron tabletter för barn har ännu inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Äldre och nedsatt njurfunktion:

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs för användning till äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Hittills finns det inga belägg för en ökad incidens av biverkningar hos patienter med leversjukdomar. Mot bakgrund av granisetrons kinetik, när dosjustering inte är nödvändig, bör det användas med viss försiktighet till denna patientgrupp (se avsnitt 5.2.)

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljs hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Då granisetron kan minska tarmmotiliteten i nedre delen av tarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering av granisetron.

Liksom för andra 5-HT₃-antagonister har EKG-förändringar inklusive förlängning av QT-intervall rapporterats för granisetron. Hos patienter med tidigare arytmier eller störningar i hjärtats retledningssystem kan detta ha klinisk betydelse. Därför bör försiktighet iaktas hos patienter med hjärtsjukdom, som behandlas med hjärttoxisk kemoterapi och/eller som samtidigt har elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.5).

Korskänslighet mellan 5-HT₃-antagonister (t ex dolasetron, ondansetron) har rapporterats.

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom har rapporterats vid användning av 5-HT₃-antagonister, antingen ensamt, men mestadels i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende symtom som liknar serotoninsyndrom rekommenderas.

Pediatrik population

Det finns otillräckliga kliniska bevis för att rekommendera administrering av dessa tabletter till barn.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

Detta läkemedel innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Liksom för andra 5-HT₃-antagonister har EKG-förändringar inklusive QT-förlängning rapporterats för granisetron. Hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och/eller kan orsaka arytmier, kan detta få kliniska konsekvenser (se avsnitt 4.4).

Studier på friska frivilliga har inte givit belägg för interaktion mellan granisetron och bensodiazepiner (lorazepam), neuroleptika (haloperidol) eller medel mot ulcus (cimetidin). Granisetron har inte heller visat någon tydlig läkemedelsinteraktion med emetogena kemoterapier.

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts hos patienter under anestesi.

Serotonerga läkemedel (t ex SSRI och SNRI)

Serotoninsyndrom efter samtidig användning av 5-HT₃-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsat med data från användning av granisetron hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av granisetron under graviditet.

Amning

Uppgift saknas om granisetron eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en försiktighetsåtgärd bör amning avrådas under behandling med granisetron.

Fertilitet

Hos rätta hade granisetron inga skadliga effekter på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Granisetron har ingen eller obetydlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna för granisetron är huvudvärk och förstoppning, vilka kan vara övergående. EKG-förändringar inklusive QT-förlängning har rapporterats med granisetron (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell med biverkningar

Nedanstående tabell med biverkningar i samband med användning av granisetron eller andra 5-HT₃ antagonister härrör från kliniska prövningar och data efter marknadsintroduktionen.

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanlig (≥1/10)

Vanliga (≥1/100, <1/10)

Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)

Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, urtikaria
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Extrapyramidala reaktioner

Mindre vanliga	Serotoninsyndrom (se även avsnitt 4.4 och 4.5)
Hjärtat	
Mindre vanliga	QT-förlängning
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjning av transaminaser*
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hudutslag

*Förekom med liknande frekvens hos patienter som fick jämförande behandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Som för andra 5-HT₃ antagonister har EKG-förändringar inklusive QT-förlängning rapporterats för granisetron (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Som för andra 5-HT₃-antagonister har fall av serotoninsyndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom dysfunktion och neuromuskulära avvikelser) rapporterats efter samtidig användning av granisetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot granisetron. Vid fall av överdosering med tablettorna bör symtomatisk behandling ges. Doser upp till 38,5 mg granisetron som intravenös engångsdos har rapporterats med symtom på lätt huvudvärk men inga andra rapporterade symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, Serotonin (5-HT₃) antagonister.
 ATC-kod: A04A A02

Neurologiska mekanismer, serotoninmedierat illamående och kräkning

Serotonin är den huvudsakliga neurotransmittorn som är ansvarig för emes efter kemoterapi eller strålbehandling. 5-HT₃ receptorerna är lokaliserade på tre ställen: terminaler av vagusnerv i det gastrointestinala området och "chemoreceptor trigger zones" lokaliserade i *area postrema* och *nucleus tractus solidarius* vid kräkningscentrum i hjärnstammen. "Chemoreceptor trigger zones" är lokaliserade vid det kaudala slutet av den fjärde ventrikeln (*area postrema*). Denna struktur saknar en effektiv blod-hjärnbarriär och kommer att detektera emetiska ämnen i både den systemiska cirkulationen och cerebrospinalvätska. Kräkningscentrum är lokaliserat i hjärnstammens medullära strukturer. Det får i huvudsak input från "chemoreceptor trigger zones" och en vagus och sympatisk input från tarmen.

Efter exponering för strålbehandling eller cytotoxiska substanser, utsöndras serotonin (5-HT) från enterokromaffina celler i tunntarmens slemhinna, vilken är angränsande till vagala afferenta neuroner på vilka 5-HT₃ receptorer är lokaliserade. Det utsöndrade serotoninet aktiverar vagala neuroner via 5-HT₃ receptorer vilka slutligen leder till en svår emetisk respons medierad via "chemoreceptor trigger zone" inom *area postrema*.

Verkningsmekanism

Granisetron är ett potent antiemetikum och en mycket selektiv antagonist till 5-hydroxytryptamin (5-HT₃) receptorer. Radioligandstudier har visat att granisetron har en försumbar affinitet till andra receptortyper, inklusive 5-HT och dopamin D₂-bindningsställen.

Kemoterapi- och strålbehandlingsinducerat illamående och kräkning

Oralt administrerat granisetron har visats förebygga illamående och kräkning associerat med kemoterapi hos vuxna.

Postoperativt illamående och kräkning

Oralt administrerat granisetron har visats vara effektivt att förebygga och behandla postoperativt illamående och kräkning hos vuxna.

Farmakologiska egenskaper av granisetron

Interaktion med neurotrofa substanser och andra aktiva substanser på grund av dess aktivitet på cytokrom P450 har rapporterats (se avsnitt 4.5).

In vitro studier har visat att undergruppen till cytokrom P450, 3A4 (involverade i metabolismen av vissa av de viktigaste narkotiska medlen), inte förändras av granisetron. Trots att ketokonazol har visats hämma ringoxidation av granisetron *in vitro*, anses inte denna mekanism som kliniskt relevant.

Även om QT-förlängning har observerats med 5-HT₃ receptorantagonister (se avsnitt 4.4), är denna effekt av sådan förekomst och omfattning att den inte har någon klinisk betydelse hos friska personer. Det är ändå lämpligt att övervaka både EKG och kliniska avvikelser när patienter som samtidigt får läkemedel som är kända att förlänga QT behandlas (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken vid oral administrering är linjär upp till 2,5 gånger den rekommenderade dosen hos vuxna. Det framgår av det omfattande dose-finding programmet att den antiemetiska effekten inte är entydigt korrelerat med vare sig administrerade doser eller plasmakoncentrationer av granisetron.

En fyrfaldig ökning av den initiala profylaxdosen av granisetron gjorde ingen skillnad när det gäller andelen av patienter som svarar på behandlingen eller hur länge symtomen kontrolleras.

Absorption:

Granisetron absorberas snabbt och fullständigt, men oral biotillgänglighet minskar till cirka 60 % som ett resultat av förstapassagemetabolism. Oral biotillgänglighet påverkas normalt inte av föda.

Distribution:

Granisetron har en omfattande distribution med en genomsnittlig distributionsvolym på cirka 3 l/kg. Plasmaproteinbindningen är cirka 65 %.

Biotransformation:

Granisetron metaboliseras primärt i levern via oxidation följt av konjugering. De huvudsakliga metaboliterna är 7-OH-granisetron och dess sulfat och glukuronidkonjugat. Trots att antiemetiska egenskaper har observerats för 7-OH-granisetron och indazolin N-desmetyl granisetron är det osannolikt att dessa bidrar signifikant till den farmakologiska aktiviteten av granisetron i människa. Mikrosomala studier i levern *in vitro* har visat att granisetrons viktigaste metaboliseringsväg hämmas av ketokonazol, vilket tyder på att metabolismen medieras av undergruppen cytokrom P450 3A (se avsnitt 4.5).

Eliminering:

Clearance sker huvudsakligen genom metabolism i levern. I urin utsöndras i genomsnitt 12 % av dosen som oförändrat granisetron och cirka 47 % av dosen som metaboliter. Resten utsöndras i feces som metaboliter. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma hos patienter efter oral och intravenös administrering är cirka 9 timmar, med stor interindividuell variabilitet.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper:

Njursvikt

Hos patienter med allvarlig njursvikt, tyder data på att farmakokinetiska parametrar efter en intravenös singeldos i stort sett är desamma som hos friska försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av neoplasi som involverar levern var totala plasmaclearance efter en intravenös dos ungefär hälften jämfört med patienter utan leverpåverkan. Trots dessa förändringar är dosjustering inte nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Dessa tabletter rekommenderas inte till barn.

Äldre patienter

Efter intravenösa singeldoser till äldre försökspersoner, låg de farmakokinetiska parametrarna inom samma intervall som hos försökspersoner som inte var äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, reproduktionstoxikologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier visade inte några särskilda risker för människa vid användning med rekommenderad dos för människa. När det ges i högre doser och under en längre tid kan emellertid risken för karcinogenicitet inte uteslutas.

En studie på klonade humana jonkanaler från hjärta har visat att granisetron har potential att påverka hjärtats repolarisation via blockad av HERG kaliumkanaler. Det har visat sig att granisetron blockerar både natrium- och kaliumkanaler, vilket potentiellt kan påverka både depolarisering och repolarisering genom att förlänga PR-, QRS- och QT-intervallen. Dessa data bidrar till att klargöra den molekylära mekanismen genom vilka några av EKG-förändringarna associerade med denna grupp av ämnen (särskilt QT- och QRS-förlängning) sker. Hjärtfrekvensen, blodtrycket eller EKG påverkas dock inte. Om det sker en påverkan, är den vanligtvis utan klinisk betydelse.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat (E470b)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig PVC/PVDC aluminium-blistertyp packade i kartonger innehållande:
1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
611 18 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 22016
2 mg: 22017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.09.2006
Datum för den senaste förnyelsen: 07.03.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.05.2020