

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on granisetroni.

1 ml injektio-/infuusiokonsentraattia sisältää 1,12 mg granisetronihydrokloridia, joka vastaa 1 mg granisetronia.

3 ml injektio-/infuusiokonsentraattia sisältää 3,36 mg granisetronihydrokloridia, joka vastaa 3 mg granisetronia.

Tämä lääkevalmiste sisältää

- 27,7 mg (tai 1,2 mmol) natriumia per 1 ml ampulli, joka vastaa 1,4% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
- 83,1 mg (tai 3,6 mmol) natriumia per 3 ml ampulli, joka vastaa 4,2% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Injektioneste on kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Granisetron Hameln on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan aikuisilla
- solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua
- leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua.

Granisetron Hameln on tarkoitettu ennaltaehkäisemään solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua.

Granisetron Hameln 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

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ennaltaehkäisy (akuutti ja viivästynyt pahoinvointi)

1 - 3 mg (10 – 40 mikrog/kg) Granisetron Hameln -valmistetta annetaan joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna 5 minuutin i.v.-infuusiona ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. 1 mg injektioestettä laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen.

Hoito (akuutti pahoinvointi)

1 - 3 mg (10 - 40 mikrog/kg) Granisetron Hameln annetaan joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna 5 minuutin i.v.-infuusiona. 1 mg injektioestettä laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen. Granisetronin lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 10 minuutin kuluttua edellisestä annoksesta. Vuorokausiannos (24 h) ei saa ylittää 9:ää mg:aa.

Yhdistäminen adrenokortikosteroidiin

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 Hameln -valmisteen 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 (10 mikrog/kg) Granisetron Hameln -valmistetta annetaan hitaana injektiona laskimoon (yli 30 sekuntia). Vuorokausiannos (24 h) ei saa ylittää 3:a mg:aa. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyssä annostelu on suoritettava loppuun ennen anestesian käynnistämistä.

Pediatriset potilaat

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

Erityisryhmät:

Ikääntyneet ja munuaisten vajaatoiminta

Erityisiä varoituksia valmisteen käytöstä ei ole ikääntyneille eikä munuaisten tai maksan 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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

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.

Tämä lääkevalmiste sisältää

- 27,7 mg (tai 1,2 mmol) natriumia per 1 ml ampulli, joka vastaa 1,4% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
- 83,1 mg (tai 3,6 mmol) natriumia per 3 ml ampulli, joka vastaa 4,2% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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).

Fenobarbitaalin maksaentsyymejä indusoiva vaikutus on johtanut ihmisellä plasmassa olevan granisetronin kokonaispuhdistuman lisääntymiseen noin 25 %:lla.

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 Granisetron Hameln -valmisteella 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 (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, 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, erittyvätkö granisetroni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokintaa ei suositella Granisetron Hameln -hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Granisetronilla ei todettu haitallisia vaikutuksia rotan lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Granisetron Hameln –valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja 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 yhteenveto 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:	≥ 1/10
yleinen:	≥ 1/100, < 1/10
melko harvinainen:	≥ 1/1000, < 1/100
harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1000
hyvin harvinainen:	< 1/10 000

<i>Systeminen elinluokitus</i>	<i>Yleisyys</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Melko harvinainen</i> Yliherkkyysoireet esim. anafylaksia, nokkosihottuma
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	<i>Yleinen</i> Unettomuus
<i>Hermosto</i>	<i>Hyvin yleinen</i> Päänsärky <i>Melko harvinainen</i> Ekstapyramidaaliset reaktiot, Serotoniinireaktio
<i>Sydän</i>	<i>Melko harvinainen</i> QT-ajan pidentyminen

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Hyvin yleinen</i> Ummetus <i>Yleinen</i> Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Yleinen</i> Kohonneet maksan transaminaasiarvot*
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	<i>Melko harvinainen</i> 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).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Granisetron Hamelnille ei ole olemassa spesifistä antidoottia. Granisetron Hamelnin yliannostapauksissa potilaille annetaan oireenmukaista hoitoa. Kertainjektiona annetun 38,5 mg:n Granisetron Hamelnin 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 pääasiainen hermoston välittäjäaine, joka aiheuttaa solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeisen oksentelun. 5-HT₃-reseptoreita esiintyy kolmella alueella: mahasuolikanavan vegaalisissa hermonpäätteissä ja kemoreseptorien aktivoivilla alueilla, jotka sijaitsevat *area postrema*ssa 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 verenkierron ja selkäydinnesteessä. Oksennuskeskus sijaitsee aivorungon medullaarisissa rakenteissa. Se saa pääasialliset signaalit oksennuskeskuksen alueelta sekä vagoalisen ja sympaattisen signaalin suolesta.

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

Vaikutusmekanismi

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

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Laskimonsisäisesti annetun granisetronin on osoitettu estävän solunsalpaajan aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla ja 2 – 16-vuotiailla lapsilla.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Laskimonsisäisesti 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).

Pediatrinen käyttö

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

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisen annostelun farmakokinetiikka on lineaarista 2,5 -kertaiseen aikuisten suositusannokseen asti. Annosvaste tutkimuksissa on havaittu, että granisetronin antiemeettinen vaikutus ei yksiselitteisesti korreloitu 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.

Eliminaatio

Puhdistuma tapahtuu lähinnä metaboloitumalla maksassa. Virtsaan granisetroniannoksesta erittyy 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.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Lapsilla farmakokineettiset parametrit olivat laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen vastaavat kuin aikuisilla, kun tietyt parametrit (jakaantumistilavuus 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
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmiste on käytettävä heti pakkauksen avaamisen jälkeen. Vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä mahdollisesti jäljelle jäävä liuos.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa normaalissa sisätilavalaisuudessa suojassa suoralta auringonvalolta. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole valmistettu käyttövalmiiksi valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1 ml:n ja 3 ml:n väritön lasiampulli.

Pakkauskoost: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 3 ml ja 10 x 3 ml

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusion käyttövalmiiksi saattaminen

Aikuiset: 1 ml:n ampullin sisältö voidaan laimentaa 5 ml:n tilavuuteen. 3 ml:n ampullin sisältö voidaan laimentaa 15 ml:n tilavuuteen.

Granisetron Hameln voidaan myös laimentaa 20–50 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä ja antaa 5 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Yhteensopivia infuusionesteitä ovat:

0,9 % (w/v) natriumkloridiliuos
0,18 % (w/v) natriumkloridiliuos ja 4 % glukoosiliuos
5% (w/v) glukoosiliuos
Hartmannin liuos
1,87 % (w/v) natriumlaktaattiliuos
10 % mannitoliliuos
1,4 % (w/v) natriumvetykarbonaattiliuos
2,74 % (w/v) natriumvetykarbonaattiliuos
4,2 % (w/v) natriumvetykarbonaattiliuos

Ei saa laimentaa muiden liuosten kanssa.

2-vuotiaat ja vanhemmat lapset: Sekoittaaksesi käyttövalmiiksi annoksen 10–40 mikrog/kg vedä ruiskuun tarvittava määrä valmistetta ja laimenna se infuusionesteeseen (kuten aikuisille) siten, että kokonaistilavuudeksi tulee 10–30 ml.

Yleisenä varotoimena, Granisetron Hameln -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa samaan liuokseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23525

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.02.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.05.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Granisetron Hameln 1 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den aktiva substansen är granisetron.

1 ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 1,12 mg granisetronhydroklorid motsvarande 1 mg granisetron.

3 ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 3,36 mg granisetronhydroklorid motsvarande 3 mg granisetron.

Detta läkemedel innehåller:

- 27,7 mg (eller 1,2 mmol) natrium per 1 ml ampull, motsvarande 1,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 83,1 mg (eller 3,6 mmol) natrium per 3 ml ampull, motsvarande 4,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

Injektionsvätska, lösning är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Granisetron Hameln är indicerat hos vuxna för profylax och behandling av

- akut illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling.
- postoperativt illamående och kräkningar.

Granisetron Hameln är indicerat för profylax av fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling.

Granisetron Hameln är indicerat till barn som är 2 år eller äldre för profylax och behandling av akut illamående och kräkningar i samband med kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkning inducerat av kemoterapi och strålbehandling (CINV och RINV)

Profylax (akut och fördröjt illamående)

En dos på 1-3 mg (10-40 µg/kg) Granisetron Hameln administreras antingen som långsam intravenös injektion eller som en utspädd intravenös infusion 5 minuter innan kemoterapin påbörjas. Lösningen ska spädas ut till 5 ml per mg.

Behandling (akut illamående)

En dos på 1-3 mg (10-40 µg/kg) Granisetron Hameln administreras antingen som en långsam intravenös injektion eller som en utspädd intravenös infusion som administreras under 5 minuter. Lösningen ska spädas ut till 5 ml per mg. Ytterligare underhållsdoser med Granisetron Hameln kan administreras med minst 10 minuters mellanrum. Den maximala dosen som administreras inom 24 timmar får inte överstiga 9 mg.

Kombination med kortikosteroider

Effekten av parenteralt granisetron kan förstärkas genom en samtidig intravenös dos med en kortikosteroid, t ex 8-20 mg dexametason som administreras innan cytostatikabehandlingen påbörjas eller genom att 250 mg metylprednisolon administreras innan kemoterapin påbörjas och kort efter att den avslutats.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Granisetron Hameln hos barn som är 2 år eller äldre är väl etablerat för profylax och behandling (kontroll) av akut illamående och kräkning i samband med kemoterapi. En dos på 10-40 µg/kg kroppsvikt (upp till 3 mg) ska administreras som en intravenös infusion, utspädd i 10-30 ml infusionslösning och administreras under 5 minuter innan kemoterapin påbörjas. En tilläggsdos kan administreras inom 24 timmar, om det krävs. Tilläggsdosen ska administreras minst 10 minuter efter den initiala infusionen.

Postoperativt illamående och kräkning (PONV)

En dos på 1 mg (10 µg/kg) Granisetron Hameln administreras genom långsam intravenös injektion. Den maximala dosen med Granisetron Hameln som administreras under 24 timmar ska inte överstiga 3 mg. För profylax av PONV ska administreringen vara avslutad innan induktion av anestesi.

Pediatrisk population

Tillgängliga data finns beskrivet i avsnitt 5.1 men någon doseringsrekommendation kan inte göras. Det finns otillräckliga kliniska belegg för att rekommendera administrering av injektionsvätskan till barn för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkning (PONV).

Särskilda patientgrupper

Äldre och nedsatt njurfunktion

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs för användning till äldre patienter eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Hittills finns det inga belegg 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).

Administreringsätt

Administreringen kan ske antingen som en långsam intravenös injektion (under 30 sekunder) eller som en intravenös infusion utspädd i 20 till 50 ml infusionslösning och administreras under 5 minuter.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna 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 iakttas 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 serotoninupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende symptom som liknar serotoninsyndrom rekommenderas.

Detta läkemedel innehåller:

- 27,7 mg (eller 1,2 mmol) natrium per 1 ml ampull, motsvarande 1,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 83,1 mg (eller 3,6 mmol) natrium per 3 ml ampull, motsvarande 4,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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).

Hos människa har hepatisk enzyminduktion orsakad av fenobarbital lett till en ökning av total plasmaclearance av granisetron med cirka 25 %.

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 direkt eller indirekt skadliga effekter med avseende 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 Hameln.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Granisetron Hameln har ingen eller försumbar effekt 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).

Lista 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 vanliga	(≥1/10)
Vanliga	(≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga	(≥1/1000, <1/100)
Sällsynta	(≥1/10 000, <1/1000)
Mycket sällsynta	(<1/10 000)

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Frekvens</i>
<i>Immunsystemet</i>	<i>Mindre vanliga</i> Överkänslighetsreaktioner, t ex anafylaxi, urtikaria
<i>Psykiska störningar</i>	<i>Vanliga</i> Sömlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>Mycket vanliga</i> Huvudvärk <i>Mindre vanliga</i> Extrapyramidala reaktioner, Serotoninsyndrom
<i>Hjärtat</i>	<i>Mindre vanliga</i> QT-förlängning

<i>Magtarmkanalen</i>	<i>Mycket vanliga</i> Förstoppning <i>Vanliga</i> Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	<i>Vanliga</i> Förhöjning av transaminaser*
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<i>Mindre vanliga</i> 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).

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 injektionsvätskan eller infusionslösningen bör symptomatisk behandling ges. Doser upp till 38,5 mg Granisetron Hameln som intravenös engångsdos har rapporterats med symptom på lätt huvudvärk men inga andra rapporterade symptom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, Serotonin (5-HT₃) antagonister.

ATC-kod: A04AA02

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 serotonin aktiviserar 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

Intravenöst administrerat granisetron har visats förebygga illamående och kräkning associerat med kemoterapi hos vuxna och barn i åldern 2 till 16 år.

Postoperativt illamående och kräkning

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

Farmakologiska egenskaper av granisetron

Interaktion med neuroropa 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).

Pediatrik användning

Klinisk användning av granisetron har rapporterats av Candiotti et al. En prospektiv multicenter, randomiserad, dubbelblind studie med parallella grupper utvärderade 157 barn i åldrarna 2 till 16 år som genomgick elektiv kirurgi. Total kontroll på postoperativt illamående och kräkning under de 2 första timmarna efter kirurgi observerades hos de flesta patienter.

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 beträffande andelen patienter som svarade på behandling eller tiden för symtomkontroll.

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.

Elimination

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 neoplasmi som involverar levern var totala plasmaclearance efter en intravenös dos ungefär hälften jämfört med patienter utan leverpåverkan. Trots dessa förändringar är dosjustering inte nödvändig.

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Efter intravenösa singeldoser till barn liknar farmakokinetiken den hos vuxna när lämpliga parametrar (distributionsvolym, total plasmaclearance) normaliserats för kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, reproduktionstoxikologi och genotoxicitet 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 för några av de EKG-förändringar som är associerade med denna grupp av ämnen (särskilt QT- och QRS-förlängning). Hjärtfrekvensen, blodtrycket eller EKG påverkas dock inte. Om förändringar sker, är de vanligtvis utan klinisk betydelse.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid (för reglering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Preparatet skall användas direkt efter öppnandet. Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande lösning skall kasseras.

Hållbarhet efter utspädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 24 timmar i 25° C under normal inomhusbelysning i skydd mot direkt solljus. Ur mikrobiologisk synvinkel bör preparatet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid förvaring i 2 till 8° C, om inte spädning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml och 3 ml färglösa glasampuller.
Förpackningsstorlekar: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml; 5 x 3 ml och 10 x 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vuxna: Innehållet i en ampull på 1 ml kan spädas ut till volymen 5 ml; innehållet i en ampull på 3 ml kan spädas ut till volymen 15 ml.

Granisetron Hameln kan även spädas ut med 20-50 ml kompatibel infusionsvätska och ges under 5 minuter som intravenös infusion i någon av följande lösningar:

0,9 % (w/v) natriumkloridlösning
0,18 % (w/v) natriumklorid- och 4 % glukoslösning
5 % (w/v) glukoslösning
Hartmanns lösning
1,87 % (w/v) natriumlaktatlösning
10 % mannitollösning
1,4 % (w/v) natriumvätekarbonatlösning
2,74 % (w/v) natriumvätekarbonatlösning
4,2 % (w/v) natriumvätekarbonatlösning

Inga andra utspädningsvätskor får användas.

Barn som är 2 år och äldre: För att tillverka en dos på 10 - 40 mikrog/kg skall den tillämpliga volymen dras upp i sprutan och spädas ut med infusionsvätska (som för vuxna) till den totala volymen 10-30 ml.

Som en allmän försiktighetsåtgärd skall Granisetron Hameln inte blandas med lösningar innehållande andra läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23525

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05.02.2009/11.05.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-19