

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Granisetron Fresenius Kabi 1 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on granisetroni.

Yksi ml injektionestettä sisältää 1 mg granisetronia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Injektioneste on kirkas, väritön neste.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Granisetron Fresenius Kabi injektioneste on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan aikuisilla

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

Granisetron Fresenius Kabi -injektioneste on tarkoitettu ennaltaehkäisemään solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua.

Granisetron Fresenius Kabi -injektioneste on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan yli 2-vuotiaiden lasten solunsalpaajahoidon 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 Fresenius Kabi -injektionestettä annetaan joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna i.v.-infusiona 5 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. 1 mg laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen.

##### *Hoito (akuutti pahoinvointi)*

1–3 mg (10–40 mikrog/kg) Granisetron Fresenius Kabi -injektionestettä annetaan joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna 5 minuutin i.v.-infusiona. 1 mg liuosta laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen. Granisetron Fresenius Kabi lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 10 minuutin kuluttua edellisestä annoksesta. Vuorokausiannos (24 h) ei saa ylittää 9 mg.

##### *Yhdistäminen adrenokortikosteroidiin*

Laskimonsisäisellä kortikosteroidilla voidaan tehostaa parenteraalisesti annetun granisetronin tehoa esim. antamalla deksametasonia 8–20 mg tai metyyliiprenisolonaa 250 mg ennen solunsalpaajahoidon alkua ja välittömästi sen jälkeen.

### *Pediatriset potilaat*

Granisetron Fresenius Kabi -injektionesteen teho on osoitettu yli 2-vuotiaiden lasten solunsalpaajien aiheuttaman akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. Annos 10–40 mikrog/kg (enintään 3 mg) annetaan i.v.-infuusiona, laimennettuna 10–30 ml:lla infuusionestettä ja annetaan 5 minuuttia ennen solunsalpaaja hoidon 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 Fresenius Kabi -injektionestettä annetaan hitaana injektiona laskimoon. Vuorokausiannos (24 h) ei saa ylittää 3 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.

Injektionestettä ei suositella lapsille postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon, koska kliinistä tutkimustietoa ei ole riittävästi.

### *Iäkkäät ja munuaisten vajaatoiminta*

Erityisiä varoituksia valmisteen käytöstä ei ole iäkkäille eikä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville.

### *Maksan vajaatoiminta*

Näyttöä haittatapahtumien lisääntymisestä maksasairauspotilailla ei ole tähän mennessä saatu. Granisetronin kinetiikan vuoksi valmistetta on käytettävä heille varoen, 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 laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilasta, jolla on subakuutti suolitukos, on seurattava annostelun jälkeen, koska granisetroni voi hidastaa suolen motiliteettia.

Kuten muillakin 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteilla, granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentyminen. EKG-muutoksella voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt sydämen rytmi- tai johtumishäiriöitä. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on sydänsairaus, sydäntoksinen solunsalpaajahoito ja/tai samanaikainen elektrolyyttipoikkeama (ks. kohta 4.5).

Ristireagointia 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteilla (esim. dolasetroni ja ondansetroni) on raportoitu.

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

#### Serotoniinioireyhtymä

5-HT<sub>3</sub>-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.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kuten muillakin 5-HT<sub>3</sub>-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 rytmihäiriötä (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-HT<sub>3</sub>-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (SSRI- ja SNRI-lääkkeet mukaan lukien) samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö granisetroni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imettämistä ei suositella Granisetron Fresenius Kabi -hoidon aikana.

##### Hedelmällisyys

Granisetronilla ei ole haitallisia vaikutuksia rotan lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Granisetron Fresenius Kabi -injektionesteellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto haittavaikutuksista

Granisetron Fresenius Kabi -injektionesteen 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 lista haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu granisetroniin ja muihin 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteihin liittyviä haittavaikutuksia, joita on raportoitu kliinistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen.

Seuraavassa taulukossa käytetyt esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Yliherkkyysoireet, esim. anafylaksia, nokkosihottuma
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen</i>	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	Päänsärky
<i>Melko harvinainen</i>	Ekstrapyramidaaliset reaktiot, Serotoniinioireyhtymä
<b>Sydän</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	QT-ajan pidentyminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen</i>	Ummetus
<i>Yleinen</i>	Ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Yleinen</i>	Kohonneet maksan transaminaasiarvot*
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
<i>Melko harvinainen</i>	Ihottuma

\*Esiintyvyys yhtä yleistä potilailla, jotka saivat vertailuvalmisteita.

#### Lisätietoja valikoiduista haittavaikutuksista

Kuten muillakin 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteilla 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Granisetronille ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta. Granisetronin 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: A04AA02

#### Neurologinen vaikutusmekanismi, serotoniinivälitteinen pahoinvointi ja oksentelu

Serotoniini on pääasiallinen hermoston välittäjäaine, joka aiheuttaa solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeisen oksentelun. 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita esiintyy kolmella alueella: mahasuolikanavan vagaalisissa hermopäätteissä ja kemoreseptorien aktivoivilla alueilla, jotka sijaitsevat *area postremassa* 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 verenkierrössä 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 limakalvon enterokromaffiinisista soluista. Nämä ovat vagaalisten afferenttien hermosolujen vieressä, missä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorit sijaitsevat. Vapautunut serotoniini aktivoi vagaalisia hermosoluja 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreiden kautta, mikä johtaa voimakkaaseen emeettiseen vasteeseen oksennuskeskuksen *area postreman* välityksellä.

#### *Vaikutusmekanismi*

Granisetroni on voimakas antiemeetti ja erittäin selektiivinen 5-hydroksitryptamiinireseptorien (5-HT<sub>3</sub>) antagonistit. Radioligandimenetelmällä tehdyt sitoutumistutkimukset ovat osoittaneet, että granisetronin affiniteetti muihin reseptoryyppisiin, kuten 5-HT- ja dopamiini D<sub>2</sub>-sitoutumispaikkoihin on vähäistä.

#### Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

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

#### Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Laskimoon 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-HT<sub>3</sub>-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-vuotiasta lasta, jotka joutuivat elektiiviseen leikkaukseen. Kahden ensimmäisen tunnin aikana leikkauksesta useimmilla potilailla ei havaittu pahoinvointia eikä oksentelua.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Oraalisen annostelun farmakokineetiikka on lineaarista 2,5-kertaiseen aikuisten suositusannokseen asti. Annos-vastetutkimuksissa on havaittu, että granisetronin antiemeettinen vaikutus ei yksiselitteisesti korreloitu annettuun annokseen tai granisetronin pitoisuuteen plasmassa.

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

#### Jakautuminen

Granisetroni jakautuu laajasti ja keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Plasman proteiineihin 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-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 pääasiassa maksametabolian kautta. Virtsaan granisetronia erittyä muuttumattomassa muodossa 12 % annoksesta, kun taas metaboliitteina määrä on noin 47 % annoksesta. Loppuosa erittyy metaboliitteina ulosteisiin. Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa potilailla on noin 9 tuntia sekä suun kautta että laskimoon annettuna ja siinä on suuria yksilöllisiä vaihteluita.

#### Farmakokineettiset suhteet

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tiedot osoittavat että farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen ovat yleensä samankaltaiset kuin terveillä koehenkilöillä.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta johtuen maksan kasvaimista, kokonaispuhdistuma plasmasta laskimonsisäisen annoksen jälkeen oli noin puolet verrattuna potilaisiin, joilla ei ole maksan vajaatoimintaa. Annoksen sovittaminen ei kuitenkaan ole tarpeellista (ks. kohta 4.2).

### *Läkkäät*

Läkkäillä 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 (jakautumistilavuus ja kokonaisplasmapuhdistuma) normalisoitiin suhteessa kehon painoon.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Konventionaaliin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille suosituilla 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 estämällä HERG-kaliumkanavia. Granisetronin on osoitettu salpaavan 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 ei kuitenkaan muutu. Jos muutoksia ilmenee, niillä ei tavallisesti ole kliinistä merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti  
Kloorivetyhappo (pH:n säätö)  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen:

Valmiste on käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa suojattuna suoralta auringonvalolta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi olla kuin korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennosta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml, tyyppi I kirkas lasiampulli

3 ml, tyyppi I kirkas lasiampulli

Pakkauskoot:

5 x 1 ml, 10 x 1 ml

5 x 3 ml, 10 x 3 ml

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Vain kerta-antoon. Käyttämättä jäänyt annos on hävitettävä.*

Laimennetut injektiot ja infuusiot tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen annostelua. Liuoksia saa käyttää vain, jos ne ovat kirkkaita ja hiukkasettomia.

## Infuusion valmistus

### Aikuiset

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

Granisetron Fresenius Kabi voidaan laimentaa myös 20–50 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä ja sen jälkeen antaa 5 minuutin ajan laskimonsisäisenä infuusiona sekoitettuna johonkin seuraavista liuoksista:

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos

50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos

Ringerin laktaattiliuos

Muita laimentimia ei saa käyttää.

### Käyttö pediatrialle potilaille

Yli 2-vuotiaat lapset: Annoksen 10–40 mikrog/kg annoksen valmistamiseksi, vedä sopiva määrä liuosta ruiskuun ja laimenna se infuusionesteeseen (kuten aikuisille) kokonaistilavuuteen 10–30 ml.

Yleisenä varotoimenä Granisetron Fresenius Kabi -valmistetta ei saa sekoittaa samaan liuokseen muiden lääkeaineiden kanssa.

Granisetroni 1 mg/ml on yhteensopiva deksametasonidivetyfosfaattinatriumin kanssa 24 tunnin ajan pitoisuudella 10–60 mikrog/ml granisetronia ja 80–480 mikrog/ml deksametasonifosfaattia laimennettuna 9 mg/ml natriumkloridiliuokseen tai 50 mg/ml glukoosiliuokseen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, SE-751 74 Uppsala, Ruotsi



**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24780

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.2.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.8.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.10.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Granisetron Fresenius Kabi 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den aktiva substansen är granisetron.

En milliliter injektionsvätska innehåller 1 mg granisetron (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionsvätskan är en klar, färglös vätska.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska är indicerat hos vuxna för profylax och behandling av

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

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

Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska 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 i samband med kemoterapi och strålbehandling

##### *Profylax (akut och fördröjt illamående)*

En dos på 1–3 mg (10–40 mikrog/kg) Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska administreras antingen som långsam intravenös injektion eller som en utspädd intravenös infusion 5 minuter innan kemoterapin påbörjas. 1 mg späds ut till en volym på 5 ml.

##### *Behandling (akut illamående)*

En dos på 1–3 mg (10–40 mikrog/kg) Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska administreras antingen som en långsam intravenös injektion eller som en utspädd intravenös infusion som administreras under 5 minuter. 1 mg späds ut till en volym på 5 ml. En tilläggsdos av Granisetron Fresenius Kabi kan administreras tidigast 10 minuter efter den föregående dosen. Dygnsdosen (24 timmar) får inte överstiga 9 mg.

#### *Kombination med adrenokortikosteroider*

Effekten av granisetron som administreras parenteralt kan förstärkas med en intravenöst administrerad kortikosteroid, t ex genom att administrera 8–20 mg dexametason eller 250 mg metylprednisolon innan kemoterapin påbörjas och genast efter att den avslutats.

#### *Pediatrik population*

Effekten av Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska hos barn som är 2 år eller äldre har påvisats för profylax och behandling av akut illamående och kräkning i samband med kemoterapi. En dos på 10–40 mikrog/kg kroppsvikt (upp till 3 mg) ska administreras som en intravenös infusion, utspätt i 10–30 ml infusionsvätska och administreras 5 minuter innan kemoterapin påbörjas. En tilläggsdos kan administreras inom 24 timmar, om det krävs. Tilläggsdosen ska administreras tidigast 10 minuter efter att den föregående infusionen har avslutats.

#### Postoperativt illamående och kräkning

En dos på 1 mg (10 mikrog/kg) Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska administreras genom långsam intravenös injektion. Dygnsdosen (24 timmar) får inte överstiga 3 mg.

För profylax av postoperativt illamående och kräkning ska administreringen vara avslutad innan induktion av anestesi.

#### *Pediatrik population*

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Det finns otillräckliga kliniska belegg för att rekommendera administrering av injektionsvätskan till barn för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkning.

#### *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 bör det användas med försiktighet till denna patientgrupp, även om dosjustering inte är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

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

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

### **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 bör patienter med subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering av granisetron.

Liksom för andra 5-HT<sub>3</sub>-antagonister har EKG-förändringar inklusive QT-förlängning 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).

Korsreaktivitet mellan 5-HT<sub>3</sub>-antagonister (t ex dolasetron, ondansetron) har rapporterats.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom har rapporterats vid användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister antingen ensamt men mestadels i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinupptagshämmare (SNRI)). Patienter ska övervakas på ett lämpligt sätt för att upptäcka symtom som liknar serotoninsyndrom.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Liksom för andra 5-HT<sub>3</sub>-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 påvisat någon 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 med patienter under anestesi.

#### Serotonerga läkemedel (t ex SSRI och SNRI)

Serotoninsyndrom efter samtidig användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av granisetron hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av granisetron under graviditet.

#### Amning

Det är okänt om granisetron eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas inte under behandling med Granisetron Fresenius Kabi.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Granisetron Fresenius Kabi injektionsvätska 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 Fresenius Kabi injektionsvätska 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-HT<sub>3</sub>-antagonister härrör från kliniska prövningar och data efter marknadsintroduktionen.

Frekvenserna som används i tabellen är: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, t ex anafylaxi, urtikaria
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Sömnlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Extrapyramidala reaktioner, Serotoninsyndrom
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	QT-förlängning
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Förstoppning
Vanliga	Diarré
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Förhöjning av leverns transaminaser*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Hudutslag

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

## Beskrivning av utvalda biverkningar

Som för andra 5-HT<sub>3</sub>-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 godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 granisetron bör symptomatisk behandling ges. Vid överdosering av granisetron givet som en engångsinjektion om 38,5 mg har främst lätt huvudvärk rapporterats men inga andra följsymtom.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, Serotonin (5HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister, ATC-kod: A04AA02

#### Neurologisk verkningsmekanism, serotoninmedierat illamående och kräkning

Serotonin är den huvudsakliga neurotransmittorn som är ansvarig för emes efter kemoterapi eller strålbehandling. 5-HT<sub>3</sub> receptorerna är lokaliserade på tre ställen: terminaler av vagusnerv i det gastrointestinala området och ”chemoreceptor trigger zones” lokaliserade i *area postrema* och *nucleus tractus solitarius* 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-HT<sub>3</sub> receptorer är lokaliserade. Det utsöndrade serotoninet aktiverar vagala neuroner via 5-HT<sub>3</sub> receptorer vilket 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-HT<sub>3</sub>) receptorer. Radioligandstudier har visat att granisetron har en försumbar affinitet till andra receptortyper, inklusive 5-HT och dopamin D<sub>2</sub>-bindningsställen.

#### Kemoterapi- och strålbehandlingsinducerat illamående och kräkning

Intravenöst administrerat granisetron har visats förebygga illamående och kräkning inducerat av 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 neurotrofa substanser och andra aktiva substanser på grund av dess aktivitet på cytochrom P450 har rapporterats (se avsnitt 4.5).

*In vitro*-studier har visat att granisetron inte påverkar funktionen av cytochrom P450 3A4 (involverad i metabolismen av vissa anestetika). 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-HT<sub>3</sub> receptorantagonister (se avsnitt 4.4), är denna effekt av sådan förekomst och omfattning att den inte har någon klinisk betydelse hos friska personer.

Det rekommenderas ändå att övervaka både EKG och kliniska avvikelser vid behandling av patienter som samtidigt får läkemedel som är kända att förlänga QT (se avsnitt 4.5).

### Pediatrik population

Klinisk användning av granisetron har rapporterats (Candiotti *et al.*). En prospektiv multicenter, randomiserad, dubbelblind studie med parallella grupper studerade 157 barn i åldrarna 2 till 16 år som genomgick elektiv kirurgi. Hos de flesta patienterna observerades inte illamående eller kräkning under de 2 första timmarna efter kirurgi.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken vid oral administrering är linjär upp till 2,5 gånger den rekommenderade dosen hos vuxna. Dosresponsstudier har visat att den antiemetiska effekten av granisetron inte är entydigt korrelerat med vare sig administrerad dos eller plasmakoncentrationer av granisetron.

En fyrfaldig ökning av den initiala profylaxdosen av granisetron gjorde ingen skillnad beträffande andelen patienter som svarade på behandlingen eller på symptomens varaktighet.

### Distribution

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

### Metabolism

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.

### Farmakokinetiska förhållanden

#### *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 svår nedsatt leverfunktion på grund av neoplasma som involverar levern var totala plasmaclearance efter en intravenös dos ungefär hälften jämfört med patienter utan leverpåverkan. Dosjustering är trots detta inte nödvändig (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Efter intravenösa singeldoser till äldre försökspersoner, låg de farmakokinetiska parametrarna inom samma intervall som hos andra vuxna försökspersoner

### *Pediatrik population*

Efter intravenösa singeldoser till barn var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de vuxnas då vissa parametrar (distributionsvolym och total plasmaclearance) normaliserats för kroppsvikt.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse 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 karcinogenitet 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 läkemedel (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**

Citronsyramonohydrat  
Saltsyra (för pH-justering)  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Öppnad produkt:  
Öppnad produkt ska användas omedelbart.

Efter spädning:  
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C i skydd från direkt solljus.  
Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstider och förhållanden före användning hos användaren och ska inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C om inte utspädningen har skett enligt kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.



## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml, klara typ I glasampuller

3 ml, klara typ I glasampuller

Förpackningsstorlekar:

5 x 1 ml, 10 x 1 ml

5 x 3 ml, 10 x 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

*Endast för engångsbruk. Eventuell överbliven lösning kasseras.*

Spädda lösningar för injektion och infusion ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar före administrering. Endast lösningar som är klara och partikelfria får användas.

### Beredning av infusion

#### Vuxna

Innehållet i en 1 ml ampull kan spädas till volymen 5 ml. Innehållet i en 3 ml ampull kan spädas till volymen 15 ml.

Granisetron Fresenius Kabi kan även spädas i 20 till 50 ml kompatibel infusionsvätska och sedan ges under 5 minuter som en intravenös infusion blandat med någon av följande lösningar:

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning

50 mg/ml (5 %) glukoslösning

Ringer-laktatlösning

Ingen annan typ av spädningsvätska ska användas.

#### Användning hos pediatrik population

Barn från 2 år och äldre: För att bereda en dos på 10–40 mikrog/kg dras lämplig volym upp i sprutan och späds med infusionsvätska (som för vuxna) till en total volym på 10 till 30 ml.

Som en generell försiktighetsåtgärd ska Granisetron Fresenius Kabi inte blandas i en lösning med andra läkemedel.

Granisetron 1 mg/ml är kompatibelt med dexametason-divätefosfat-dinatrium i koncentrationen 10–60 mikrog/ml granisetron och 80–480 mikrog/ml dexametasonfosfat spädd i 9 mg/ml natriumkloridlösning eller 50 mg/ml glukoslösning under 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB, SE-751 74 Uppsala, Sverige

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24780

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26.2.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 31.8.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.10.2021