

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Granisetron Baxter 1 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Aktiivinen aine on granisetroni.

1 ml injektioneste sisältää 1 mg granisetronia (hydrokloridina).

Yksi 1 ml ampulli sisältää 1 mg granisetronia (hydrokloridina).

Yksi 3 ml ampulli sisältää 3 mg granisetronia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium.

Yksi millilitra liuosta sisältää 4,06 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä partikkeleita.

Osmolaarisuus: 270 - 350 mOsmol/l.

pH 4,00 - 6,00

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Granisetron Baxter 1 mg/ml injektio-liuos on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan aikuisilla

- kemoterapian ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua.
- postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua.
- Granisetron Baxter 1 mg/ml injektio-liuos on tarkoitettu ennaltaehkäisemään kemoterapian ja sädehoidon aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua.
- Granisetron Baxter 1 mg/ml injektio-liuos on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten kemoterapian aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Kemoterapian ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu*

*Ennaltaehkäisy (akuutti ja viivästynyt pahoinvointi)*

1-3 mg (10–40 mikrog/kg) Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektio-liuosta annetaan joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna i.v.-infuusiona 5 minuuttia ennen kemoterapian aloittamista. 1 mg injektio-ainetta laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen.

#### *Hoito (akuutti pahoinvointi)*

1-3 mg (10– 40 mikrog/kg) Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuosta annetaan joko hitaana injektiona laskimoon tai laimennettuna 5 minuutin i.v.-infuusiona. 1 mg injektioliuosta laimennetaan 5 ml:n tilavuuteen. Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuoksen lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 10 minuutin kuluttua edellisestä annoksesta. Vuorokausiannos (24 h) saa olla korkeintaan 9 mg.

#### *Yhdistäminen adrenokortikosteroidiin*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuoksen turvallisuus ja teho on osoitettu 2- vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten kemoterapian aiheuttaman akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyssä ja hoidossa ja kemoterapian aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyssä. Annos 10-40 mikrog/kg (enintään 3 mg) laimennetaan 10-30 ml:lla infuusionestettä ja annostellaan 5 minuutin i.v.-infuusiona ennen kemoterapian 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 Baxter 1 mg/ml -injektioliuosta annetaan hitaana injektiona laskimoon. Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuoksen vuorokausiannos (24 h) saa olla korkeintaan 3 mg.

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.

#### *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 tälle potilasryhmälle varauksella, vaikka annoksen säätäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys granisetronille tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle.

#### 4.4 Erityisvaroitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuos voi hidastaa suolen motiliteettia, on subakuutista suolitukoksesta kärsiviä potilaita seurattava annostelun jälkeen.

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

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

Granisetron 1 mg/ml injektioliuos on pääasiassa natriumiton, sillä se sisältää natriumia vähemmän kuin 1 (23 mg) annosta kohti (3 mg).

5-HT<sub>3</sub>-antagonistien käytön yhteydessä on raportoitu serotoniinioireyhtymä joko yksinään, mutta useimmiten yhdistelmänä muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa (mukaan lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI). Jos potilailla esiintyy serotoniinioireyhtymän kaltaisia oireita, heidän tarkkailuaan suositellaan.

#### 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 pidentyminen. Tällä 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. Granisetronin ja emetogeenisen syöpäkemoterapian välillä ei ole todettu ilmeistä yhteisvaikutusta.

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty nukutetuille potilaille.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI ja SNRI): serotoniinioireyhtymästä on esiintynyt raporteja 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden yhteiskäytön jälkeen (mukaan lukien SSRI ja SNRI) (katso osio 4.4).

#### 4.6 Fertilitetti, 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. Varotoimenpiteenä rintaruokintaa ei suositella Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuoshoidon aikana.

##### Hedelmällisyys

Granisetronilla ei todettu haitallisia vaikutuksia rotan lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuoksella ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto haittavaikutuksista

Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuoksen yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja ummetus, jotka voivat olla ohimeneviä. Granisetronin käytön yhteydessä on raportoitu EKG-muutoksia, mukaan lukien QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

##### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ),

melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ),

harvinainen ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ).

<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	
Melko harvinainen	Yliherkkyysoireyhtymät esim. anafylaksia, nokkosihottuma
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	
Yleinen	Unettomuus
<b><i>Hermosto</i></b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Ekstapiramidialiset reaktiot
Melko harvinainen	Serotoniinioireyhtymä (katso myös osiot 4.4 ja 4.5)
<b><i>Sydän</i></b>	
Melko harvinainen	QT-ajan pidentyminen
<b><i>Maha-suolikanavan häiriöt</i></b>	
Hyvin yleinen	Ummetus
Yleinen	Ripuli
<b><i>Maksa ja sappi</i></b>	
Yleinen	Kohonneet maksan transaminaasiarvot*
<b><i>Iho ja ihonalainen kudokset</i></b>	
Melko harvinainen	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 pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samoin kuin muiden 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien kanssa, serotoniinioireyhtymän esiintymistä (mukaan lukien muuttunut henkinen tila, autonominen toimintahäiriö ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) on raportoitu granisetronin 1 mg/ml injektioliuoksen ja muiden serotonergisten lääkkeiden yhteiskäytön jälkeen (katso osat 4.4 ja 4.5).

## **Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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**

Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektioliuokselle ei ole olemassa spesifistä antidootia.

Yliannostapauksissa 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 (5-HT<sub>3</sub>).

ATC-koodi: A04AA02

#### Neurologinen vaikutusmekanismi, serotoniinivälitteinen pahoinvointi ja oksentelu

Serotoniini on pääasiainen hermoston välittäjäaine, joka aiheuttaa kemoterapian tai sädehoidon jälkeisen oksentelun. 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita esiintyy kolmella alueella: mahasuolikanavan vagaalisissa hermonpäätteissä, kemoreseptorivyöhykkeillä (chemoreceptor trigger zones), jotka sijaitsevat area postrema ja aivorungon oksennuskeskuksen noradrenergisessä tumakkeessa (nucleus tractus solitarius). Kemoreseptorivyöhyke 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 kemoreseptorivyöhykkeeltä 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 area postreman kemoreseptorivyöhykkeen välityksellä.

#### Vaikutusmekanismi

Granisetroni on voimakas antiemeetti ja hyvin selektiivinen 5- hydroksitryptamiinireseptorin (5-HT<sub>3</sub>) salpaaja. Radioligandisitoutumistutkimusten mukaan granisetronilla on erittäin heikko affiniteetti muun tyyppisiin reseptoreihin, 5-HT- ja dopamiini D<sub>2</sub>-reseptorit mukaan lukien.

#### Kemoterapian 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 (katso 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).

### 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 farmakokineetiikka on lineaarista 2,5-kertaiseen aikuisten suositusannokseen asti. Annosvastetutkimuksissa 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. Plasman proteiineihin sitoutuminen on noin 65 %.

### Biotransformaatio

Granisetroni metaboloituu ensisijaisesti maksassa oksidaation ja sitä seuraavan konjugaation kautta. Tärkeimmät metaboliitit ovat 7-OH-granisetroni sekä sen sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatit. Vaikka 7-OH-granisetronilla ja indatsoli-N-desmetyyli granisetronilla on todettu antiemeettisiä ominaisuuksia, on epätodennäköistä, että ne vaikuttaisivat merkittävästi granisetronin farmakologiseen vaikutukseen ihmisellä.

Maksan mikrosomaaliset *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että ketokonatsoli estää granisetronin pääasiallista metaboliareittiä, mikä viittaa metabolian tapahtuvan sytokromi P450:n CYP3A-alaryhmän välityksellä (ks. kohta 4.5).

### Erittyminen

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 (ks. kohta 4.2).

#### *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 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 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 eivät kuitenkaan muutu. Jos muutoksia ilmenee, niillä ei tavallisesti ole kliinistä merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Natriumkloridi  
Sitruunahappomonohydraatti  
Suolahappo (pH:n säätämiseen)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka

mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

24 kuukautta.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa ja 2°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei lääkevalmistetta ole valmistettu käyttövalmiiksi valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Säilytä ampulleja ulkopakkauksessa. Näin suojaat niitä valolta.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

1 ml:n ja 3 ml:n väritön lasiampulli.

5 tai 10 x 1 ml  
5, 10 tai 25 x 3 ml

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Granisetron Baxter 1 mg/ml -injektio liuos on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa 32 tunnin ajan:

1. Natriumkloridi- injektio, BP (0,9 %, paino/tilavuus)
2. Glukoosi- injektio, BP (5 %, paino/tilavuus)
3. Natriumkloridi (0,18 %, paino/tilavuus) ja glukoosi- injektio, BP (4 %, paino/tilavuus)
4. Hartmannin liuos, BP (yhdistetty natriumlaktaatti- injektio, BP)
5. Natriumlaktaatti- injektio, BP
6. Mannitoli-injektio, BP (10 %, paino/tilavuus)

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542CE Utrecht, Hollanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31415



## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.09.14

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:13.05.19

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Granisetron Baxter 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den aktiva substansen är granisetron.

1 ml injektionsvätska innehåller 1 mg granisetron (som hydroklorid).

En 1 ml ampull innehåller 1 mg granisetron (som hydroklorid).

En 3 ml ampull innehåller 3 mg granisetron (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt: natrium.

1 ml injektionsvätska innehåller 4,06 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar färglös vätska utan synliga partiklar.

Osmolaritet: 270–350 mOsmol/l.

pH: 4,00–6,00.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Granisetron Baxter 1 mg/ml 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 Baxter 1 mg/ml injektionsvätska är indicerat för profylax av fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling.

Granisetron Baxter 1 mg/ml 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 inducerat av kemoterapi och strålbehandling (CINV och RINV)*

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

En dos på 1–3 mg (10–40 mikrog/kg) Granisetron Baxter 1 mg/ml injektionsvätska administreras antingen som långsam intravenös injektion eller som en utspädd intravenös infusion 5 minuter innan kemoterapi påbörjas. Lösningen ska spädas ut till 5 ml per mg.

### *Behandling (akut illamående)*

En dos på 1–3 mg (10–40 mikrog/kg) Granisetron Baxter 1 mg/ml injektionsvätska 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 Baxter 1 mg/ml injektionsvätska 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, till exempel 8–20 mg dexametason som administreras innan cytostatikabehandlingen påbörjas eller genom att 250 mg metylprednisolon administreras innan kemoterapi påbörjas och kort efter att den avslutats.

### *Pediatrik population*

Säkerheten och effekten av Granisetron Baxter 1 mg/ml injektionsvätska 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 och för profylax av fördröjt 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, utspädd i 10–30 ml infusionslösning och administreras under 5 minuter innan kemoterapi påbörjas. En tilläggsdos kan administreras inom 24 timmar, om det krävs. Tilläggsdosen ska administreras tidigast 10 minuter efter den initiala infusionen.

### *Postoperativt illamående och kräkning*

En dos på 1 mg (10 mikrog/kg) Granisetron Baxter 1 mg/ml injektionsvätska administreras genom långsam intravenös injektion. Den maximala dosen med Granisetron Baxter som administreras under 24 timmar ska inte överstiga 3 mg.

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

### *Pediatrik 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.

### *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 (över 30 sekunder) eller som en intravenös infusion utspädd i 20 till 50 ml infusionslösning och administreras under 5 minuter.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot granisetron 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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-antagonister (t.ex. dolasetron, ondansetron) har rapporterats.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos (3 mg) d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

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)). Lämplig observation av patienter avseende symtom som liknar serotoninsyndrom rekommenderas.

#### 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 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 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 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 Baxter.

#### Fertilitet

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

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

Granisetron Baxter 1 mg/ml 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 Baxter 1 mg/ml 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 ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ),

mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ),

sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ),

mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

<b><i>Immunsystemet</i></b>	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, urtikaria
<b><i>Psykiska störningar</i></b>	
Vanliga	Sömlöshet
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Extrapyramidala reaktioner
Mindre vanliga	Serotoninsyndrom (se också avsnitt 4.4 och 4.5)
<b><i>Hjärtat</i></b>	
Mindre vanliga	QT-förlängning
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>	
Mycket vanliga	Förstoppning
Vanliga	Diarré
<b><i>Lever och gallvägar</i></b>	

Vanliga	Förhöjning av 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).

Liksom för andra 5-HT<sub>3</sub>-antagonister har serotonin syndrom (inklusive förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormiteter) rapporterats efter samtidig användning av granisetron 1 mg/ml injektionsvätska 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:

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 Baxter 1 mg/ml injektionsvätska. Vid fall av överdosering med injektionsvätskan bör symptomatisk behandling ges. Doser upp till 38,5 mg granisetron 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-HT<sub>3</sub>) 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-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 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-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 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 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-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 är ändå lämpligt 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 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 ca 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.

Data från *in vitro*-studier med humana levermikrosomberedningar har visat att granisetrons viktigaste metaboliseringsväg hämmas av ketokonazol, vilket tyder på att metabolismen medieras av undergruppen cytokrom P450 3A (se avsnitt 4.5).

#### Elimination

Clearance sker huvudsakligen genom metabolism i levern. I urin utsöndras i genomsnitt 12% av dosen som oförändrat granisetron och 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 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).

##### *Äldre*

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 nonkliniska 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**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

24 månader.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstider och förhållanden före användning hos den som bereder lösningen. Normalt ska öppnad produkt inte förvaras längre än 24 timmar vid 2°C–8 °C om inte utspädningen har skett enligt kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1 ml och 3 ml klar glasampull.

5 eller 10 x 1 ml  
5, 10 eller 25 x 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Granisetron Baxter är kompatibelt med följande infusionsvätskor i 32 timmar:

1. Natriumklorid-injektion, BP (0,9 %, vikt/volym)
2. Glukos-injektion, BP (5 %, vikt/volym)
3. Natriumklorid (0,18 %, vikt/volym) och glukos-injektion, BP (4 %, vikt/volym)
4. Hartmanns lösning, BP (kombinerad natriumlaktatinjektion, BP)

5. Natriumlaktat-injektion, BP
6. Mannitol-injektion, BP (10 %, vikt/volym).

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542CE Utrecht  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31415

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

Datum för det första godkännandet: 26.09.2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 13.05.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.12.2021