

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. LÄKEMEDELSFORM

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

Administreringssätt

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 iaktas hos patienter med hjärtsjukdom, som behandlas med hjärttoxisk kemoterapi och/eller som samtidigt har elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.5).

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

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom har rapporterats vid användning av 5-HT₃-antagonister antingen ensamt men mestadels i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva 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 råttor 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 antagonisterna 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> Sömnlöshet
<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

*Förekommer 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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: 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 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-HT₃ receptorer är lokaliserade. Det utsöndrade serotoninet aktiverar vagala neuroner via 5-HT₃ receptorer vilka slutligen leder till en svår emetisk respons medierad via "chemoreceptor trigger zone" inom *area postrema*.

Verkningsmekanism

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

Kemoterapi- och strålbehandlingsinducerat illamående och kräkning

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-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).

Pediatrisk 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 (se avsnitt 4.5).

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 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.

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

Gångse 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 % mannitollosning
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

25505

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-09-05/2013-05-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-15