

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Granizetron Kabi 1 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar je granizetron.

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 1 mg granizetrona (u obliku granizetronklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina za injekciju je bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Granizetron Kabi je indiciran u odraslih za prevenciju ili liječenje

- akutne mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom i radioterapijom
- postoperativne mučnine i povraćanja.

Granizetron Kabi je indiciran za prevenciju naknadne mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom i radioterapijom.

Granizetron Kabi je indiciran u djece stare 2 godine i više za prevenciju i liječenje akutne mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Mučnina i povraćanje inducirani kemoterapijom i radioterapijom (CINV i RINV, od eng. chemo- and radiotherapy-induced nausea and vomiting)

Prevencija (akutne i naknadne mučnine)

Dozu od 1 – 3 mg (10-40 µg/kg) lijeka Granizetron Kabi treba primijeniti ili kao sporu intravensku injekciju ili kao razrijeđenu intravensku infuziju u trajanju od 5 minuta prije početka kemoterapije. Otopinu treba razrijediti na 5 ml po svakom mg (sadržaj ampule od 1 ml može se razrijediti do volumena 5 ml; sadržaj ampule od 3 ml može se razrijediti do volumena 15 ml).

Liječenje (akutne mučnine)

Dozu od 1 – 3 mg (10-40 µg/kg) lijeka Granizetron Kabi treba primijeniti ili kao sporu intravensku injekciju ili kao razrijeđenu intravensku infuziju tijekom 5 minuta. Otopinu treba razrijediti na 5 ml po svakom mg (sadržaj ampule od 1 ml može se razrijediti do volumena 5 ml; sadržaj ampule od 3 ml

može se razrijediti do volumena 15 ml). Dodatne doze održavanja lijeka Granizetron Kabi mogu se primijeniti s razmakom od najmanje 10 minuta.

Maksimalna doza primijenjena tijekom 24 sata ne smije prelaziti 9 mg.

Kombinacija s adrenokortikalnim steroidima

Djelotvornost parenteralnog granizetrona može se povećati dodatnom intravenskom dozom adrenokortikosteroida, npr. 8-20 mg deksametazona primijenjenog prije početka citostatske terapije ili do 250 mg metilprednizolona primijenjenog prije početka i neposredno nakon završene kemoterapije.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Granizetron Kabi kod djece stare 2 godine i više je dobro poznata u prevenciji i liječenju (kontroli) akutne mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom i u prevenciji naknadne mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom. Dozu od 10-40 µg/ kg tjelesne težine (do 3 mg) treba primijeniti kao i.v. infuziju razrijeđenu u 10 do 30 ml infuzijske tekućine i primijenjenu tijekom 5 minuta prije početka kemoterapije. Ako je potrebno, može se primijeniti jedna dodatna doza unutar 24 sata. Ova dodatna doza se ne smije primijeniti prije nego što istekne najmanje 10 minuta nakon početne infuzije.

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV)

Dozu od 1 mg (10-40 µg/kg) lijeka Granizetron Kabi treba primijeniti kao sporu intravensku injekciju. Maksimalna doza lijeka Granizetron Kabi primijenjena tijekom 24 sata ne smije prijeći 3 mg.

Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja, primjenu treba završiti prije početka anestezije.

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1., ali nije moguće dati preporuku za doziranje. Nema dostatnih kliničkih podataka za preporuku primjene otopine za injekcije u djece u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja (PONV).

Posebne populacije

Stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem bubrega

Nema posebnih mjera opreza za primjenu granizetrona kod starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem bubrega.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Do danas nema dokaza o povećanju štetnih događaja u bolesnika s poremećajima jetre. Temeljem njegove kinetike, dok nije nužna prilagodba doze, granizetron treba primjenjivati s određenim oprezom u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Primjena može biti ili kao spora intravenska injekcija (tijekom 30 sekundi) ili kao intravenska infuzija razrijeđena u 20 do 50 ml infuzijske tekućine, koja se primjenjuje tijekom 5 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da granizetron može smanjiti motilitet donjeg dijela crijeva, bolesnike koji imaju znakove subakutne intestinalne opstrukcije treba nadzirati nakon primjene lijeka Granizetron Kabi.

Kao i kod drugih 5-HT₃ antagonista, uz primjenu granizetrona su prijavljene promjene EKG-a uključujući produljenje QT intervala. U bolesnika s već postojećom aritmijom ili poremećajem srčane provodljivosti to može imati kliničke posljedice. Zato je potreban oprez u bolesnika s istodobnim bolestima srca, bolesnika koji primaju kardiotskičnu kemoterapiju i/ili bolesnika s pratećim poremećajima elektrolita (vidjeti dio 4.5). Prijavljena je i križna preosjetljivost između 5-HT₃ antagonista (npr. dolazetron, ondanzetron).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

Serotoninski sindrom

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma s primjenom antagonista 5-HT₃, bilo da je primijenjen sam, ili većinom, u kombinaciji s drugim serotonergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)). Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika da bi se uočili simptomi nalik serotoninskom sindromu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao i kod drugih 5-HT₃ antagonista, uz primjenu granizetrona, prijavljeni su slučajevi modifikacije EKG-a uključujući produljenje QT intervala. U bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval i/ili su aritmogeni, može doći do kliničkih posljedica (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, nije bilo dokaza koji bi ukazivali na interakcije između granizetrona i benzodiazepina (lorazepam), neuroleptika (haloperidol) ili antiulkusnih lijekova (cimetidin). Dodatno, granizetron nije pokazao neku očitu interakciju s emetogenom kemoterapijom.

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija u anestetiziranih bolesnika.

Serotonergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma kod istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotonergičkih lijekova (uključujući SSRI i SNRI) (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni granizetrona u trudnica. Ispitivanja provedena u životinja ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporuča se izbjegavanje primjene Granizetrona Kabi tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se granizetron ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Kao mjera opreza, dojenje se ne savjetuje tijekom primjene Granizetrona Kabi.

Plodnost

U štakora granizetron nije pokazao štetni učinak na reprodukciju ili plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne očekuje se da Granizetron Kabi utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije prijavljene nuspojave nakon primjene lijeka Granizetron Kabi su glavobolja i konstipacija, koje mogu biti prolazne. Zabilježeno je da primjena granizetrona uzrokuje promjene EKG-a uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica s navedenim nuspojavama izvedena je iz podataka iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazuje nuspojave povezane s primjenom granizetrona i drugih 5-HT₃ antagonista.

Kategorije učestalosti su kako slijedi:

Vrlo često	≥1/10
Često	≥1/100 do <1/10
Manje često	≥1/1000 do <1/100
Rijetko	≥1/10 000 do <1/1 000
Vrlo rijetko	<1/10 000

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
<i>Manje često</i>	Reakcije preosjetljivosti, npr. anafilaksija, urtikarija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
<i>Često</i>	Nesanica
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
<i>Vrlo često</i>	Glavobolja
<i>Manje često</i>	Ekstrapiramidalne reakcije Serotoninski sindrom
<i>Srčani poremećaji</i>	
<i>Manje često</i>	Produljenje QT intervala
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
<i>Vrlo često</i>	Konstipacija
<i>Često</i>	Proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
<i>Često</i>	Povišena razina transaminaza*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
<i>Manje često</i>	Osip

* pojavljuje se sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali komparativnu terapiju

Opis izdvojenih nuspojava

Kod primjene granizetrona prijavljene su promjene EKG-a uključujući produljenje QT intervala kao i kod ostalih 5-HT₃ antagonista (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za Granizetron Kabi. U slučaju predoziranja injekcijom primjenjuje se simptomatsko liječenje. Prijavljena je primjena doza sve do 38,5 mg granizetrona u pojedinačnoj injekciji, sa simptomima blage glavobolje, ali osim toga nema izvješća o drugim sekvelama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine, antagonisti serotonina (5-HT₃), ATK oznaka: A04AA02

Neurološki mehanizmi, serotoninom posredovane mučnina i povraćanje

Serotonin je glavni neurotransmiter odgovoran za emezu nakon kemoterapije ili radioterapije. 5-HT₃ receptori se nalaze na tri mjesta: u završecima vagusnog živca u gastrointestinalnom traktu i kemoreceptornim okidačkim zonama smještenim u *area postrema* i *nucleus tractus solitarius* centra za povraćanje u moždanom deblu. Kemoreceptorne okidačke zone smještene su na kaudalnom kraju četvrtog ventrikula (*area postrema*). Ta struktura nema učinkovitu krvno-moždanu barijeru i zbog toga može detektirati emetike u sistemskoj cirkulaciji kao i u cerebrospinalnoj tekućini. Centar za povraćanje se nalazi u medularnim strukturama moždanog debla. Njegovi glavni ulazni signali dolaze iz kemoreceptornih okidačkih zona, dok vagusni i simpatički ulazni signali dolaze iz crijeva.

Izlaganjem zračenju ili citotoksičnim tvarima, oslobađa se serotonin (5-HT) iz enterokromafinih stanica sluznice tankog crijeva, koje se nalaze u blizini vagusnih aferentnih neurona na kojima su locirani 5-HT₃ receptori. Oslobođeni serotonin aktivira vagusne neurone putem 5-HT₃ receptora što na kraju dovodi do jakog emetičkog odgovora posredovanog kemoreceptornom okidačkom zonom unutar *area postrema*.

Mehanizam djelovanja

Granizetron je jaki antiemetik i visokoselektivni antagonist receptora 5-hidroksitriptamina (5-HT₃). Ispitivanja vezanja radioliganda su pokazala da granizetron ima zanemariv afinitet za druge vrste receptora, uključujući vezna mjesta 5-HT i dopamina D2.

Mučnina i povraćanje inducirani kemoterapijom i radioterapijom

Pokazalo se da granizetron primijenjen intravenski sprječava mučninu i povraćanje povezano s kemoterapijom malignih bolesti u odraslih i djece stare od 2 do 16 godina.

Mučnina i povraćanje nakon operativnih zahvata

Pokazalo se kako je granizetron primijenjen intravenski učinkovit u sprječavanju i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja u odraslih.

Farmakološka svojstva granizetrona

Prijavljena je interakcija s neurotrofnim i drugim djelatnim tvarima zbog njegovog djelovanja na citokrom P 450 (vidjeti dio 4.5).

Ispitivanjem *in vitro* pokazano je da podvrsta 3A4 citokroma P 450 (uključena u metabolizam nekih od glavnih narkotičkih tvari) nije modificirana granizetronom. Iako je poznato kako ketokonazol inhibira oksidaciju prstena granizetrona *in vitro*, to djelovanje se ne smatra klinički relevantnim.

Iako je uz antagoniste receptora 5-HT₃ opažena QT prolongacija (vidjeti dio 4.4), taj učinak svojom pojavnošću i jačinom nije klinički značajan u normalnih ispitanika. Međutim, prilikom istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produžuju QT (vidjeti dio 4.5), savjetuje se nadziranje EKG-a i kliničkih abnormalnosti.

Pedijatrijska populacija

Kliničku primjenu granizetrona su opisali Candiotti i suradnici i u prospektivnom multicentričnom randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama, u kojem je evaluirano 157 djece stare od 2 do 16 godina, podvrgnute elektivnim kirurškim zahvatima. U većine bolesnika je opažena potpuna kontrola postoperativne mučnine i povraćanja tijekom prva 2 sata nakon zahvata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika nakon oralne primjene je linearna sve do doze koja je 2,5 puta veća od preporučene doze u odraslih. Iz opsežnog programa ispitivanja za određivanje doze poznato je da antiemetička djelotvornost ne korelira jasno s primijenjenim dozama ili s koncentracijama granizetrona u plazmi. Nakon četverostrukog povećanja početne profilaktičke doze granizetrona nije bilo razlike u smislu udjela bolesnika s odgovorom na liječenje ili trajanja kontrole simptoma.

Distribucija

Granizetron se opsežno distribuira, sa srednjim volumenom distribucije od približno 3 l/kg tjelesne težine; vezanje na proteine plazme iznosi otprilike 65%.

Biotransformacija

Granizetron se metabolizira primarno u jetri putem oksidacije nakon koje slijedi konjugacija. Glavni spojevi su 7-OH-granizetron i njegovi sulfatni i glukuronidni konjugati. Iako su antiemetička svojstva opažena za 7-OH-granizetron i indazolin N-desmetil granizetron, nije vjerojatno da oni značajno doprinose farmakološkoj aktivnosti granizetrona u čovjeka.

In vitro ispitivanja jetrenih mikrosoma pokazuju kako ketokonazol inhibira glavni put metabolizma granizetrona, što ukazuje na metabolizam posredovan citokromom P-450 podvrste 3A (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Klirens je pretežno putem metabolizma u jetri. Putem urina izlučuje se prosječno 12% nepromijenjenog granizetrona te oko 47% doze u obliku metabolita. Ostatak se izlučuje putem fecesa u obliku metabolita. Srednje poluvrijeme u plazmi kod bolesnika nakon primjene oralnim i intravenskim putem iznosi otprilike 9 sati, uz veliku inter-individualnu varijabilnost.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Zatajenje bubrega

U bolesnika s teškim zatajenjem bubrežne funkcije podaci ukazuju kako su farmakokinetički parametri nakon primjene jednokratne intravenske doze uglavnom slični onima u zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre zbog neoplastičnih promjena jetre, ukupni plazmatski klirens intravenozno primijenjene doze približno je upola manji u usporedbi s bolesnicima sa zdravom jetrom. Unatoč tim promjenama, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici

Kod starijih su se ispitanika nakon primjene jednokratne intravenske doze, farmakokinetički parametri nalazili unutar raspona utvrđenog kod ispitanika mlađe dobi.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene jedne intravenske doze kod djece, farmakokinetika je bila slična kao kod odraslih osoba kada su odgovarajući parametri (volumen raspodjele, ukupni plazmatski klirens) prilagođeni tjelesnoj težini.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti nisu pokazala posebne rizike za ljude kada se granizetron primjenjivao u preporučenim terapijskim dozama za ljude. Ipak, kod primjene većih doza i duže vrijeme, kancerogeni rizik se ne može isključiti.

Ispitivanja na kloniranim humanim ionskim kanalima srčanih stanica pokazale su da granizetron ima potencijal učinka repolarizacije srca putem blokade hERG kalijevih kanala. Za granizetron se pokazalo da blokira i natrijeve i kalijeve kanale što može utjecati i na depolarizaciju i repolarizaciju produljenjem PR, QRS i QT intervala. Time se objašnjava molekularni mehanizam djelovanja ove skupine lijekova na promjene u EKG-u (osobito produljenje QT i QRS intervala). Ipak, nema promjena frekvencije srca, krvnog tlaka ili EKG zapisa. Ako se promjene i pojave, one općenito nisu klinički značajne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka:
3 godine

Nakon prvog otvaranja:
Jednom kad se otvori, lijek se mora odmah primijeniti.

Nakon razrjeđivanja:
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine je 24 sata na temperaturi do 25°C ako se čuva zaštićena od direktnog sunčevog svjetla.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi 2-8 °C, osim ako je postupak razrjeđivanja proveden u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati ampule u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 bezbojnih staklenih ampula (tip I) svaka sa 1 ml otopine za injekciju
5 bezbojnih staklenih ampula (tip I) svaka sa 3 ml otopine za injekciju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se baciti.
Razrijeđenu otopinu u injekcijama ili infuzijama treba prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost vidljivih čestica. Otopina se smije upotrijebiti samo ako je bistra i bez prisustva vidljivih čestica.

Priprema infuzije

Odrasli: Sadržaj ampule od 1 ml može se razrijediti do volumena 5 ml; sadržaj ampule od 3 ml može se razrijediti do volumena 15 ml.

Granizetron Kabi također se može razrijediti u 20-50 ml kompatibilne infuzijske tekućine, te davati kroz 5 minuta kao intravenska infuzija u nekoj od sljedećih otopina:

0,9% w/v otopina natrijevog klorida
5% w/v otopina glukoze
Otopina Ringerovog laktata

Ne smiju se koristiti ostale otopine.

Upotreba u pedijatrijskoj populaciji

Djeca stara 2 godine i stariji: Za pripremu doze od 10-40 µg/kg, uzima se odgovarajući volumen te se razrijedi infuzijskom otopinom (kao i za odrasle) do ukupnog volumena od 10-30 ml.

Kao opća mjera opreza, Granizetron Kabi ne smije se miješati u otopini s drugim lijekovima.

Granizetron Kabi 1 mg/ml je kompatibilan s deksametazon dihidrogenfosfat dinatrijem u koncentraciji od 10-60 µg/ml granizetrona i 80-480 µg/ml deksometazonfosfata razrijeđenog u otopini natrijevog klorida 0,9% ili u otopini glukoze 5% u periodu od 24 sata.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-883995204

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA PROMET /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.travnja 2021.