

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Granisetron B. Braun 1mg/ml, koncentrát pro injekční / infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml koncentráту pro injekční/infuzní roztok obsahuje 1 mg granisetronum (jako granisetroni hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml roztoku obsahuje nanejvýš 4,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok. pH roztoku je upraveno na hodnotu 5 (nominální rozmezí: 4-6), jeho osmolalita je 318 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Granisetron B. Braun je indikován u dospělých k prevenci a léčbě

- akutní nevolnosti a zvracení, které jsou vyvolány chemoterapií či radioterapií.
- pooperační nevolnosti a zvracení.

Přípravek Granisetron B. Braun je indikován k prevenci pozdní nevolnosti a zvracení, které jsou vyvolány chemoterapií či radioterapií.

Přípravek Granisetron B. Braun je indikován u dětí od 2 let věku a starších k prevenci a léčbě akutní nevolnosti a zvracení, které jsou vyvolány chemoterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Nauzea a zvracení způsobené chemo- a radioterapií (CINV a RINV)

Prevence (akutní a pozdní nevolnost)

Granisetron B. Braun má být podán v dávce 1-3 mg (10-40 µg/kg) buď jako pomalá intravenózní injekce nebo jako naředěná intravenózní infuze 5 minut před začátkem chemoterapie. Roztok má být naředěn na 5ml na mg.

Léčba (akutní nauzea)

Granisetron B. Braun má být podán v dávce 1-3 mg (10-40 µg/kg) buď jako pomalá intravenózní injekce nebo jako naředěná intravenózní infuze podaná během 5 minut. Roztok má být naředěn na 5ml na mg. Další udržovací dávky přípravku Granisetron B. Braun mohou být podány v časových odstupech minimálně 10 minut. Maximální dávka podaná během 24 hodin nemá přesáhnout 9 mg.

Kombinace s adrenokortikoidními steroidy

Účinnost parenterálně podaného granisetronu lze zvýšit přidáním intravenózní dávky adrenokortikoidního steroidu, např. 8-20 mg dexamethazonu podaného před začátkem terapie cytostatiky nebo 250 mg methylprednisolonu podaného před začátkem a krátce po skončení chemoterapie.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Granisetron B. Braun použitého u dětí ve věku 2 roky a starších jako prevence a léčba (kontrola) akutní nevolnosti a zvracení způsobených chemoterapií a prevence pozdní nevolnosti a zvracení způsobených chemoterapií je dobře stanovena. Dávka 10 – 40 µg/kg tělesné hmotnosti (maximálně 3 mg) má být podána jako i.v. infuze, naředěná v 10 – 30 ml infuzního roztoku a podaná během 5 minut před začátkem chemoterapie. Pokud je třeba, je možné v průběhu 24 hodin podat jednu další dávku. Tato doplňková dávka nemá být podána dříve než alespoň 10 minut po úvodní infuzi.

Pooperační nevolnost a zvracení (PONV)

Granisetron B. Braun má být podán pomalou intravenózní injekcí v dávce 1 mg (10 µg /kg). Maximální dávka přípravku Granisetron B. Braun podaná během 24 hodin nemá přesáhnout 3 mg.

K prevenci pooperační nevolnosti a zvracení (PONV) je podání třeba dokončit před uvedením do anestezie.

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. K doporučení podání koncentrátu pro injekční/infuzní roztok dětem k prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení (PONV) není dostatek klinických důkazů.

Zvláštní populace

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkcí ledvin

Nejsou vyžadována žádná zvláštní opatření pro použití přípravku u starších pacientů nebo pacientů s poruchou ledvin nebo jater.

Pacienti s poruchou funkce jater

Dosud nejsou k dispozici žádné důkazy o zvýšeném výskytu nežádoucích účinků u pacientů s poruchami jater. Přestože není třeba upravovat dávku, má být granisetron, s ohledem na jeho kinetiku u těchto pacientů, používán s jistou mírou opatrnosti (viz. bod 5.2).

Způsob podání

Může být podán jako pomalá intravenózní injekce (během 30 vteřin) nebo jako intravenózní infuze zředěná ve 20 až 50 ml infuzního roztoku a podaná během 5 minut.

Návod na ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že granisetron může snižovat motilitu střev, mají být pacienti s příznaky subakutní obstrukce střev po podání přípravku sledováni.

Stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, byly hlášeny změny EKG, včetně prodloužení QT intervalu. U pacientů s již existujícími arytmiemi nebo srdečními poruchami může mít toto vliv na klinický stav pacienta. U pacientů s převodními srdečními poruchami, na kardiotoxické chemoterapii a/nebo s poruchami rovnováhy elektrolytů je proto třeba opatrnosti (viz bod 4.5).

Byla hlášena zkřížená citlivost s antagonisty 5-HT₃ (např. dolasetron, ondansetron).

Tento léčivý přípravek obsahuje nanejvýš 4,5 mg sodíku v 1 ml roztoku. Toto musí být vzato do úvahy u pacientů s kontrolou příjmu sodíku v dietě.

Serotoninový syndrom

Při použití 5-HT₃ antagonistů buď samotných nebo většinou v kombinaci s dalšími serotoninergními léky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se příslušné sledování pacientů zaměřené na přítomnost příznaků podobných serotoninovému syndromu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Serotoninergní léčivé přípravky (např. SSRI a SNRI)

Po souběžném užívání 5-HT₃ antagonistů s jinými serotoninergními léčivými přípravky (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, byly po podání granisetronu hlášeny změny EKG, včetně prodloužení QT intervalu. Toto může ovlivnit klinický stav pacientů souběžně léčených léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a/nebo jsou arytmogenní. (viz bod 4.4)

Ve studiích se zdravými jedinci nebyly zjištěny žádné interakce mezi granisetronem a benzodiazepiny (lorazepam), neuroleptiky (haloperidol) nebo přípravky k léčbě žaludečních vředů (cimetidin). U granisetronu navíc nebyla prokázána žádná zřejmá léková interakce s emetogenní nádorovou chemoterapií.

Nebyly provedeny žádné specifické interakční studie u pacientů v anestezii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání granisetronu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání granisetronu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se granisetron nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z preventivních důvodů nemá být v průběhu léčby přípravkem Granisetron B. Braun kojení doporučováno.

Fertilita

Granisetron neměl škodlivé účinky na reprodukční schopnosti ani fertilitu u potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neočekává se, že by přípravek Granisetron B. Braun ovlivnil schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu.

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky přípravku Granisetron B. Braun jsou bolesti hlavy a zácpa, které mohou být přechodné. V souvislosti s přípravkem Granisetron B. Braun byly hlášeny změny EKG, včetně prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 a 4.5).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulkové podobě

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly v souvislosti s granisetronem nebo jinými 5-HT₃ antagonisty nahlášeny v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100 až <1/10
Méně časté	≥1/1 000 až <1/100
Vzácné	≥1/10 000 až <1/1 000
Velmi vzácné	<1/10 000

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
<i>Méně časté</i>	hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe, urtikarie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
<i>Časté</i>	nespavost
<i>Poruchy nervového systému</i>	
<i>Velmi časté</i>	bolesti hlavy
<i>Méně časté</i>	extrapyramidové reakce serotoninový syndrom
<i>Srdeční poruchy</i>	
<i>Méně časté</i>	prodloužení QT intervalu
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
<i>Velmi časté</i>	zácpa
<i>Časté</i>	průjem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
<u><i>Časté</i></u>	vzestup hladin jaterních transamináz*

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté

vyrážka

*Objevily se s podobnou frekvencí u pacientů, kterým byla podávána srovnávací terapie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Stejně, jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, byly hlášeny změny EKG, včetně prodloužení QT intervalu (viz odstavce 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Granisetron B. Braun nemá žádné specifické antidotum. V případě předávkování při injekčním podání má být zahájena symptomatická léčba. Při podání dávek až 38,5 mg granisetronu v jedné injekci byly hlášeny příznaky mírné bolesti hlavy bez dalších následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika, antagonisté serotoninu (5-HT₃).
ATC kód: A04AA02

Neurologické mechanismy, nauzea a zvracení vyvolané serotoninem

Serotonin je hlavním neurotransmiterem zodpovědným za zvracení po chemo- nebo radioterapii. Receptory 5-HT₃ se nacházejí na třech místech v těle: zakončení *nervus vagus* v gastrointestinálním traktu a chemoreceptorové spouštěcí zóny v *area postrema* a *nucleus tractus solidarius* centra zvracení v mozkovém kmeni. Chemoreceptorové spouštěcí zóny jsou umístěny v zadní části čtvrté komory mozkové (*area postrema*). Tato struktura není chráněna funkční hematoencefalickou bariérou a reaguje na emetika jak v systémové cirkulaci, tak mozkomíšním moku. Centrum zvracení se nachází v dřevných strukturách mozkového kmene. Hlavní stimulace je zprostředkována chemoreceptorovými spouštěcími zónami a vagovou a sympatickou stimulací z gastrointestinálního traktu.

Po ozáření nebo podání cytotoxických látek je serotonin (5-HT) vyplaven z enterochromafinních buněk ve sliznici tenkého střeva, které přiléhají na aferentní vagové neurony, na kterých se nacházejí 5-HT₃ receptory. Uvolněný serotonin aktivuje prostřednictvím 5-HT₃ receptorů vagové neurony, což vede nakonec k silné emetické odpovědi zprostředkované chemoreceptorovými spouštěcími zónami v *area postrema*.

Mechanismus účinku

Granisetron je vysoce selektivní a silně anti-emetický antagonist 5-hydroxytryptaminových (5-HT₃) receptorů. Studie vazby radioligandů prokázaly, že granisetron má zanedbatelnou afinitu k ostatním typům receptorů včetně 5-HT a dopaminových D₂ vazebních míst.

Nevolnost a zvracení způsobené chemoterapií a radioterapií

Bylo prokázáno, že u dospělých a dětí od 2 do 16 let věku zabraňuje intravenózně podaný granisetron rozvoji nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií.

Pooperační nevolnost a zvracení

Bylo prokázáno, že u dospělých je intravenózně podaný granisetron účinný jako prevence a léčba pooperační nevolnosti a zvracení.

Farmakologické vlastnosti granisetronu

V souvislosti s aktivitou na cytochromu P 450 byly hlášeny interakce s neurotropními a jinými léčivými látkami (viz bod 4.5).

Studie *in vitro* prokázaly, že podskupina cytochromu P450 3A4 (zapojená do metabolismu některých základních narkotik) není granisetronem modifikována. Přestože byla prokázána *in vitro* inhibice oxidace cyklu granisetronu ketakonazolem, tento účinek není považován za klinicky relevantní.

Přestože bylo v souvislosti s antagonisty 5-HT₃ receptorů pozorováno prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4), tento účinek se vyskytuje tak zřídka a je tak mírný, že u normálních jedinců není klinicky významný. Přesto se při souběžné léčbě s léčivými přípravky, u nichž je známo, že prodlužují QT interval, doporučuje monitorovat jak EKG, tak klinické abnormality (viz bod 4.5).

Pediatrické použití

Klinické použití granisetronu bylo popsáno Candiottim a kol. Prospektivní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s paralelními skupinami hodnotila 157 dětí ve věku 2 až 16 let, které podstoupily plánovaný chirurgický zákrok. U většiny pacientů byla zjištěna úplná kontrola pooperační nevolnosti a zvracení během prvních dvou hodin po operaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po perorálním podání je lineární až do 2,5násobku doporučené dávky u dospělých. Z rozsáhlého programu ke stanovení dávky je zřejmé, že antiemetický účinek nekoreluje jednoznačně ani s podanými dávkami ani s plazmatickými hladinami granisetronu.

Čtyřnásobné navýšení úvodní profylaktické dávky granisetronu nepřineslo žádnou změnu ani v podílu pacientů odpovídajících na léčbu ani v délce kontroly příznaků.

Distribuce

Distribuce granisetronu je extenzivní, s průměrným distribučním objemem přibližně 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 65%.

Biotransformace

Granisetron je metabolizován převážně játry oxidací následovanou konjugací. Hlavními metabolity jsou 7-OH-granisetron a jeho sulfát a glukuronidové konjugáty. Přestože byly u 7-OH-granisetronu a indazolin N-desmethyl-granisetronu pozorovány antiemetické vlastnosti, je nepravděpodobné, že by tyto účinky významně přispívaly k farmakologické aktivitě granisetronu u lidí.

In vitro studie jaterních mikrosomálních enzymů ukazují, že hlavní cesta metabolismu granisetronu je inhibována ketokonazolem, což naznačuje metabolismus zprostředkovaný 3A podskupinou cytochromu P450 (viz bod 4.5).

Eliminace

Clearance se děje hlavně hepatálním metabolismem. V průměru se z jedné dávky močí vyloučí 12% nezměněného granisetronu, zatímco množství metabolitů, které se z dávky vyloučí močí je kolem 47%. Zbytek je vyloučen v podobě metabolitů stolicí. Průměrný plazmatický poločas u pacientů po perorálním a intravenózním podání je přibližně 9 hodin; variabilita mezi jedinci je široká.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pacienti se selháváním funkce ledvin

Data naznačují, že farmakokinetické parametry po podání jedné intravenózní dávky pacientům se závažným renálním selháváním jsou obvykle podobné jako u normálních pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou jaterních funkcí v důsledku neoplastického postižení jater je celková plazmatická clearance intravenózní dávky přibližně poloviční ve srovnání s pacienty bez postižení jater. I přes tyto změny není úprava dávky nutná (viz bod 4.2).

Starší pacienti

U starších pacientů jsou farmakokinetické parametry po jedné intravenózní dávce v rozmezí zjištěném u ostatních pacientů.

Pediatrická populace

U dětí je farmakokinetika po podání jedné intravenózní dávky podobná jako u dospělých, pokud jsou příslušné parametry (distribuční objem, celková plazmatická clearance) normalizovány dle tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinická data získaná na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Jestliže byl přípravek používán v doporučených dávkách, neprokázaly studie kancerogenity žádné zvláštní riziko pro lidskou populaci. Pokud by však byl podáván ve vyšších dávkách a dlouhodobě, není možné riziko kancerogenity vyloučit.

Studie na klonovaných lidských buňkách kardiálních iontových kanálů prokázaly, že granisetron má schopnost ovlivnit kardiální repolarizaci cestou blokady draslíkových HERG kanálů. Bylo prokázáno, že granisetron blokuje jak sodíkové, tak draslíkové kanály, což potenciálně ovlivňuje jak depolarizaci, tak repolarizaci prostřednictvím prodloužení PR, QRS a QT intervalů. Tyto údaje pomáhají objasnit molekulární mechanismy, kterými vznikají některé změny EKG (obzvláště prodloužení QT a QRS intervalů) spojené s touto skupinou látek. Nedochozí však ke změnám srdeční frekvence, krevního tlaku ani EKG křivky. Pokud se tyto změny objeví, obvykle jsou bez klinické významnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Monohydrát kyseliny citronové
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Léčivý přípravek musí být použit okamžitě po otevření. Pouze pro jednorázové použití. Jakýkoli nepoužitý zbytek zlikvidujte.

Po zředění:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po zředění byla doložena po dobu 24 hodin při teplotě 25°C, za normálního denního světla, s vyloučením působení přímého slunečního záření.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Je-li uchováván, ředění musí probíhat za přísných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Nezmrazujte.

Uchovávejte ampule v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé skleněné ampule s 1 ml a 3 ml.

Velikost balení: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 3 ml a 10 x 3 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava infuze

Dospělí: Obsah ampule s 1 ml může být zředěn na objem 5 ml; obsah ampule se 3 ml může být zředěn na objem 15 ml.

Přípravek Granisetron B. Braun může být rovněž zředěn ve 20-50 ml kompatibilního infuzního roztoku a pak podán v intavenózní infuzi trvající déle než 5 minut jako intravenózní infuze s některým z následujících roztoků:

0,9 % w/v chloridem sodným na injekci

0,18% w/v chloridem sodným s 4% glukosou na injekci

5% w/v glukosou na injekci

Hartmanovým roztokem

1,87 w/v laktátem sodným na injekci

10% manitolem na injekci

1,4 % w/v hydrogenuhličitanem sodným na injekci

2,74 % w/v hydrogenuhličitanem sodným na injekci

4,2 % w/v hydrogenuhličitanem sodným na injekci

Žádný jiný roztok nesmí být použit.

Děti od 2 let věku výše: Patříčné množství potřebné k dávce 10-40 µg/kg je odebráno z ampule a zředěno infuzním roztokem (jako u dospělých) na celkový objem 10-30 ml.
Platí obecné upozornění, že roztok přípravku Granisetron B. Braun se nesmí mísit s jinými léky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1 *Poštovní adresa:*
34212 Melsungen, Německo 34209 Melsungen

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/421/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 3. 1. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 2. 2017