ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

GRANISETRON KABI 1 mg/1 ml

раствор за инјектирање

granisetron

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

GRANISETRON KABI 1 mg/1 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција е гранисетрон.
1 ампула со 1ml раствор за инјектирање содржи 1mg гранисетрон (како хидрохлорид)
1 ампула со 3ml раствор за инјектирање содржи 3mg гранисетрон (како хидрохлорид)

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање

Растворот за инјектирање е бистра, безбојна течност.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

GRANISETRON KABI раствор за инјектирање е индициран кај возрасни за превенција или третман на:
- акутна мачнина и повраќање асоцирани со хемотерапија и радиотерапија;
- пост-оперативна мачнина и повраќање.

GRANISETRON KABI раствор за инјектирање е индициран за превенција на одложена мачнина и повраќање асоцирани со хемотерапија.

GRANISETRON KABI раствор за инјектирање е индициран кај деца на возраст од 2 години и постари за превенција и третман на акутна мачнина и повраќање асоцирани со хемотерапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Мачнина и повраќање индуцирани од хемо- и радиотерапија (CINV и RINV)

Превенција (акутна и одложена мачнина и повраќање)
Треба да се администрира доза од 1-3 mg (10-40 μg/kg) GRANISETRON KABI раствор за инјектирање или како спора интравенска инјекција или како дилуирана интравенска инфузија 5 минути пред започнувањето на хемотерапијата или радиотерапијата. Растворот треба да се дилуира до 5 ml на mg.

Третман (акутна мачнина и повраќање)
Треба да се администрира доза од 1-3 mg (10-40 μg/kg) GRANISETRON KABI раствор за инјектирање или како спора интравенска инјекција или како дилуирана интравенска инфузија во тек на 5 минути. Растворот треба да се дилуира до 5 ml на mg. Може да се администрираат додатни дози на одржување на GRANISETRON KABI раствор за инјектирање во интеравал од најмалку 10 минуути. Максималната доза која се администрира во тек на 24 часа не треба да биде поголема од 9 mg.

Комбинација со адренокортикални стероиди
Ефикасноста на парентералниот гранисетрон може да се зголеми со додатна интравенска доза на адренокортикален стероид пр. 8-20 mg дексаметазон администрирана пред започнувањето на цитостатската терапија или со 250 mg метилпреднизолон администриран пред започнувањето и кратко после завршувањето на хемотерапијата.

Педијатриска популација
Безбедноста и ефикасноста на GRANISETRON KABI раствор за инјектирање кај деца на возраст од 2 години и постари е докажана за превенција и третман (контрола) на акутна мачнина и повраќање асоцирани со хемотерапија. Треба да се администрира доза од 10-40 μg/kg/t.t. (до 3 mg) GRANISETRON KABI раствор за инјектирање како интравенска инфузија, дилуирана во 10-30 ml инфузиона течност и администрирана во тек на 5 минути пред започнувањето на хемотерапијата. Доколку е потребно, може да се администрира една додатна доза во рамки на 24 часа. Додатната доза не треба да се администрира додека не поминат најмалку 10 минути од иницијалната инфузија.

Пост-оперативна мачнина и повраќање
Треба да се администрира доза од 1 mg (10 μg/kg) на GRANISETRON KABI раствор за инјектирање како спора интравенска инјекција. Максималната доза на GRANISETRON KABI раствор за инјектирање која се администрира во тек на 24 часа не треба да биде поголема од 3 mg.

За превенција на PONV, администрацијата треба да заврши пред индукција на анестезијата.

Педијатриска популација
Моментално достапните податоци се опишани во делот 5.1, но не можат да се дадат препораки. Клиничките податоци не се доволни за да се препорача администрација на раствор за инјектирање кај деца за превенција и третман на пост-оперативна мачнина и повраќање (PONV).

Постари пациенти и пациенти со бубрежни оштетувања
Нема специјални мерки на претпазливост за употреба на лекот кај постари пациенти или кај пациенти со ренални или хепатални оштетувања.

Хепатални оштетувања
До сега нема податоци за зголемена инциденца на несакани настани кај пациенти со хепатални нарушувања. Врз основа на кинетиката на лекот, иако не е потребно прилагодување на дозата, гранисетрон треба да се употребува со претпазливост кај оваа група на пациенти (видете дел 5.2).

Начин на администрација
Лекот може да се администрира или како спора интравенска инјекција (во тек на 30 секунди) или како интравенска инфузија дилуиран во 20-50 ml инфузиона течност и администриран во тек на 5 минути.

За инструкциите за дилуција на лекот пред администрација, видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон актината супстанција или кон било кој ексципиенс наведени во делот 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Бидејќи гранисетрон може да го намали мотилитетот на долните партии од цревниот тракт, пациентите со знаци за субакутна интестинална обструкција треба да се мониторираат по администрација на GRANISETRON KABI.
Како и со другите 5-HT3 антагонисти, регистрирани се промени во ЕКГ вклучувајќи и продолжување на QT интервалот со гранисетрон. Кај пациенти со претходно постоечки аритмии или нарушувања на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

кардијалната спроводливост ова може да резултира со клинички последици. Поради тоа, потребна е претпазливост кај пациентите со кардијален ко-морбидитет, оние подложени на кардиотоксична хемотерапија, со конкомитантни електролитни абнормалности и/или со конкомитантни електролитни абнормалности (видете дел 4.5).
Пријавена е вкрстена сензитивност помеѓу 5-HT3 антагонистите (пр. доласетрон, ондансетрон).

Серотонониски синдром
Регистрирани се пријави за серотонински синдром при употреба на 5-HT3 антагонисти администрирани како монотерапија, но најчесто администрирани во комбинација со други серотонинергични лекови (вклучувајќи селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs) и инхибитори на повторно превземање на норадреналин (SNRIs)). Се советува соодветен мониторинг на пациентите за појава на симптоми слични на серотонински синдром.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Како и со другите 5-HT3 антагонисти, пријавени се случаи со EKG модификации вклучувајќи и продолжен QT со гранисетрон. Кај пациентите кои истовремено се на третман со лекови за кои е познато дека го продоложуваат QT интервалот и/или се аритмогени, ова може да има клинички последици (видете дел 4.4).
Во студиите кај здрави доброволци, не се детектирани податоци за ниту една интеракција помеѓу гранисетрон и бензодиазепини (лоразепам), невролептици (халоперидол) или анти-улкусни лекови (циметидин). Додатно, грнисетрон не покажал било какви взаемни дејства со еметогена канцер хемотерапија.
Не се спроведени специфични интеракциони студии со анестезирани пациенти.

Серотонинергични медицински производи (пр. SSRI и SNRIs)
Регистрирани се пријави за серотонински синдром при употреба на 5-HT3 антагонисти со други сертонинергични лекови (вклучувајќи SSRIs и SNRIs) (видете дел 4.4).

4.6. Фертилитет, бременост и доење

Бременост
Има само ограничени податоци од употреба на гранисетрон кај бремени жени. Анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3). Како мерка на претпазливост, препорачливо е да се избегнува употребата на гранисетрон во текот на бременоста.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • SHKUP • СКОПЈЕ

Доење
Не е познато дали гранисетрон или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Како мерка на претпазливост, се препорачливо е употребата на гранисетрон да се избегнува во текот на доењето.

Фертилитет
Кај стаорци, гранисетрон немал штетни ефекти на репродуктивната способност или фертилитетот.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Гранисетрон нема или има само незначителни ефекти врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Збирен преглед на безбедносниот профил
Најчесто пријавувани несакани реакции за гранисетрон се главоболка и опстипација, кои може да бидат транзиторни; со гранисетрон се пријавени и ЕКГ-промени вклучувајќи и продолжен QT интервал (видете дел 4.4 и 4.5).

Табеларен збирен преглед на несаканите реакции
Во следната таблеа се нвадени несаканите реакции добиени од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство асоцирани со гранисетрон и другите 5-HT3 антагонисти.

Фрекфенциите на категории се дефинирани како:
Многу често (≥1/10),
Често (≥1/100 до <1/10),
Помалку често (≥1/1,000 до <1/100),
Ретко (≥1/10,000 до <1/1,000),
Многу ретко (<1/10,000)

Систем орган класа	*Фрекфенција*
Нарушувања на иумнолошкиот систем	*Помалку често* Хиперсензитивни реакции пр. анафилакса, уртикарија
Психијатриски нарушувања	*Често* Инсоминија
Нарушувања на нервниот систем	*Многу често* Главоболка *Помалку често* Екстрапирамидални реакции, серотонински синдром
Срцеви нарушувања	*Помалку често* Продолжен QT интервал

Гастроинтестинални нарушувања	*Многу често* Опстипација *Често* Дијареа
Хепатобилијарни нарушувања	*Често* Зголемени трансаминази*
Нарушувања на кожата и меките ткива	*Помалку често* Раш

*Регистрирано е со слична фрекфенција кај пациентите кои ја примале компараторната терапија.

Опис на селектирани несакани реакции
Како и со другите 5-HT3 антагонисти, пријавени се ЕКГ промени вклучувајќи и продолжен QT интервал со гранисетрон (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Пријавување на суспектните несакани дејства
Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

4.9. Предозирање

Не постои специфичен антидот за гранисетрон. Во случај на предозирање со инјекција или инфузија, треба да се даде симптоматска терапија. Пријавен е случај на примање на доза до 38.5 mg гранисетрон како еднократна инјекција, со симптоми на блага главоболка без да бидат регистрирани други последици.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Антиеметици и антинаузеанти, Серотонински (5-HT_3) антагонисти

АТС код: A04AA02

Невролошки механизми, серотонин-посредувана мачнина и повраќање
Серотонинот е главен невротрансмитер одговорен за повраќање после хемо- или радиотерапија. 5-HT3 рецепторите се лоцирани во три места: вагалните нервни завршетоци во гастроинтестиналниот тракт и хеморецептпрните тригер зони лоцирани во *area postrema* и *nucleus tractus solidarius* на центарот за повраќање во мозочното стебло. Хеморецепторните тригер зони се лоцирани во каудалниот завршеток на четвртиот вентрикул (*area postrema)*. На овие структури недостасува

ефективна крвно-мозочна бариера и ги детектираат еметичките агенси и во системската циркулација и во цереброспиналната течност. Центарот за повраќање е лоциран во мозочното стебло во медуларните структури. Тој ги прима главните дразби од хеморецепторните тригер зони и вагалните и симпатични дразби од гастроинтестиналниот тракт.

По експозиција на радијација или на цитотоксични супстанции, се ослободува серотонин (5-HT) од ентерохромафилните клетки во мукозата на тенкото црево, кои се близу вагалните аферентни неврони на кои се лоцирани 5-HT3 рецепторите. Ослободениот серотонин ги активира вагалните неврони преку 5-HT3 рецепторите што на крај води до тежок еметички одговор посредуван преку хеморецепторните тригер зони во *area postrema*.

Механизам на дејство
Гранистеронот е потентен анти-еметик и високо селективен антагонист на 5-хидрокситриптаминските ($5\text{-}HT_3$) рецептори. Радиолиганд врзувачките студии покажале дека гранисетронот има занемарлив афинитет кон другите типови на рецептори вклучително и 5-HT и допаминските D_2 врзни места.

Мачнина и повраќање индузирани од хемотерапија и радиотерапија
За гранисетрон администриран интравенски е покажано дека ја превенира мачнината и повраќањето асоцирани со канцер хемотерапија кај возрасни и деца на возраст од 2-16 години.

Пост-оперативна мачнина и повраќање
За гранисетрон администриран интравенски е покажано дека е ефикасен во превенцијата и третманот на пост-оперативна мачнина и повраќање кај возрасни.

Фармаколошки карактеристики на гранисетрон
Пријавена е интеракција со невротропни и други активни супстанции преку неговата активност на P450-цитохром (видете дел 4.5).
In vitro студиите покажале дека цитохром P450 субфамилијата 3A4 (вклучена во метаболизмот на некои од главните наркотични агенси) не ја менува гранисетрон.
Иако за кетоконазол е покажано дека го инхибира оксидациониот циклус на гранисетрон *In vitro,* дејството не се смета за клинички значајно.
Иако е регистрирано продолжување на QT интервалот со 5-HT3 антагонистите (видете дел 4.4), јавувањето на овој ефект и неговата тежина нема клиничко значење кај нормалните субјекти. Меѓутоа, препорачливо е ЕКГ мониторинг и мониторинг на клиничките абнормалности кога се третира пациент истовремено со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (видете дел 4.5).

<u>Педијатриска популација</u>

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Има извештај за клиничка апликација на гранисетрон од страна на Candiotti et al. Во проспективна, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, со паралелен дизајн студија се евалуирани 157 деца на возраст од 2 до 16 години, подложени на елективна хирургија. Вкупна контрола на пост-оперативната мачнина и повраќање во текот на првите 2 часа по операцијата била регистрирана кај најголемиот дел пациенти.

5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетиката по орална администрација е линерана до 2.5 пати од препорачаната доза кај возрасни. Од екстензивната дозно-скалациона програма јасно е дека антиеметичкиот ефект не е недвосмислено во корелација со администрираните дози или плазматските концентрации на гранисетрон.
Четири пати зголемување на иницијалните профилактички дози на гранисетрон не прават разлика во однос на пропорцијата на пациенти кои одговараат на третманот или на времетраењето на контролата на симптомите.

Дистрибуција

Гранисетронот екстензивно се дистрибуира со просечен волумен на дистрибуција од приближно 3 L/kg. Врзувањето за плазматските протеини изнесува приближно 65%.

Биотрансформација

Гранисетрон примарно се метаболизира во црниот дроб со оксидација, проследена со коњугација. Главните соединенија се 7-OH-granisetron и indazoline N-desmethyl granisetron, но малку е веројатно дека тие значајно придонесуваат за фармаколошката активност на гранисетрон кај хуманата популација. *In vitro,* хепаталните микрозомални студии покажуваат дека главниот пат на метаболизам на гранисетрон го инхибира кетоконазол, што сугерира на метаболизам посредуван преку цитохром P450 3A субфамилијата.

Елиминација

Клиреност на гранисетронот се остварува примарно преку хепаталниот метаболизам. Уринарното излачување на непроменет гранисетрон е во просек 12 % од дозата, додека на метаболитите отпаѓа околу 47% од дозата. Уринарното излачување на метаболитите изнесува 47% од дозата. Остатокот се излачува во фецесот како метаболити. Просечниот плазматски полуживот изнесува околу 9 часа, со широка интер-индивидуална варијабилност.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Бубрежни оштетувања
Кај пациенти со тешка ренална дисфункција, како што покажуваат испитувањата, фармакокинетските параметри по еднократна интравенозна доза генерално се слични на оние кај здрави испитаници.

Хепатални оштетувања
Кај пациенти со хепатални нарушувања поради неопластично заболување на црниот дроб, вкупниот плазматски клиренс на една интравенозна доза бил скоро преполовен во споредба со пациенти кои немале вакви нарушувања. Сепак, не било потребно прилагодување на дозата (видете дел 4.2).

Постари пациенти
Кај постари пациенти по еднократна интравенозна доза, фармакокинетските параметри биле во истиот ранг како и кај другите пациенти.

Педијатриска популација
Фармакокинетиката на гранисетрон по еднократна интравенозна доза е слична и кај детската популација и кај возрасните пациенти кога соодветните параметри (волумен на дистрибуција, тотален плазматски клиренс) се нормализираат за телесната тежина.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не откриваат особени опасности за човекот врз основа на конвенционалните студии за бебедносна фармакологија, токсичност по повторувани дози, репродуктивна токсичност и генотоксичност. Канцерогените студии не укажуваат на специјална опасност за хуманата популација кога се користи во препорачаните хумани дози. Меѓутоа, кога се администрира во повисоки дози и во подолг временски период, ризикот од канцерогенсот не може да се исклучи.

Една студија на клониран хуман кардијален јонски канал покажала дека гранисетронот има потенцијал да влијае на кардијалната реполаризација преку блокада на hERG калиумовите канали. Гранисетронот покажал дека ги блокира и натриумовите и калиумовите канали, што потенцијално влијае и на деполаризацијата и на реполаризацијата преку пролонгирање на PR, QRS и QT интервалите. Овие податоци помагаат во разјаснувањето на молекуларните механизми со кои некои од ЕКГ промените (особено продолжување на QT и QRS) кои се јавуваат, а се поврзани со оваа класа на лекови. Меѓутоа, нема модификација на срцевата фрекфенција, крвниот притисок или ЕКГ-то. Ако дојде до промени, обично тие се без клиничко значење.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Лимонска киселина, монохидрат
Хлороводородна киселина (за подесување на pH)
Натриум хлорид
Натриум хидроксид (за подесување на pH)
Вода за инјекции

6.2. Инкомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи, со исклучок на оние наведени во делот 6.6.

6.3 Рок на употреба

Три (3) години од датумот на производство.

По првото отварање:
Откако еднаш ќе се отвори производот треба веднаш да се искористи.

После дилуција:
Хемиската и физичката стабилност се докажани во тек на 24 часа на температура од 25^{0}C заштитен од директна светлина.
Од микробиолошка гледна точка, прозиводот треба веднаш да се искористи. Ако не се искористи веднаш, времето и условите на чување пред употреба се одговорност на корисникот и нормално не треба да биде подлго од 24 часа на температура од 2 до 8^{0}C, освен ако дилуцијата не е направена во контролирани и валидирани аспетични услови.

6.4. Начин на чување

Ампулите да се чуваат во надворешното пакување со цел да се заштитат од светлина.
Да не се замрзнува!

За условите на чување после дилуција на производот видете дел 6.3.

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

1 ml тип I стаклени ампули.
3 ml тип I стаклени ампули.

Големина на пакување:
5 стаклени ампули x 1 ml / кутија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

5 стаклени ампули x 3 ml / кутија

6.6 Инструкции за употреба, ракување и диспозиција

Само за еднократна употреба. Секоја неискористена количина треба да се одстрани.

Дилуираните инјекции и инфузии треба визуелно да се проверат за присуство на честички пред администрација. Тие треба да се користат само ако растворот е бистар и без присуство на честички.

Припремање на инфузија

Возрасни
Растворот треба да се дилуира до 5 ml на mg, пр. содржината од една ампула со 1 ml може да се дилуира до волумен од 5 ml; содржината од една ампула со 3 ml може да се дилуира до волумен од 15 ml.

GRANISETRON KABI растворот за инјектирање исто така може да се дилуира во 20 до 50 ml компатибилна инфузиона течност, а потоа да се даде во тек на пет минути како интравенска инфузија во било кој о следните раствори:

0.9%w/v натриум хлорид инјекција
5% w/v глукозна инјекција
Лактатен Ригеров раствор

Други дилуенти не треба да се користат.

Употреба кај педијатриска популација

Деца од 2 години и постари: за да се припреми доза од 10-40 μg/kg, соодветниот волумен се извлекува и се дилуира со инфузиона течност (како за возрасните) до волумен од 10 до 30 ml.

Како генерално предупредување, GRANISETRON KABI растворот за инјектирање не треба да се меша со други лекови.

Гранисетрон 1mg/ml е компатибилен со Dexamethasone dihidrogenphosphate dinatrium во концентрација од 10-60 μg/ml гранисетрон и 80-480 μg/ml Dexamethason phosphate дилуиран во 0.9% раствор на натриум хлорид или 5% раствор на глукоза во период од 24 часа.

Секоја неупотребена количина од лекот или отпаден материјал треба да се одстрани согласно локалните барања.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

„Рифам“ доо, ул„Мара Угринова“ бр.144, Гостивар, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

15-1157/10 од 13.05.2010 за пакување 5x1ml
15-1158/10 од 13.05.2010 за пакување 5x3ml

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2019

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ