

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Granisetron Stada 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Granisetron Stada 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg granisetronia (hydrokloridina).
Jokainen 2 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg granisetronia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 55,780 mg laktoosimonohydraattia.
Jokainen 2 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111,560 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

1 mg tabletti: Tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai valkeahkoja kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä GS toisella puolella eikä toisella puolella mitään merkintää.

2 mg tabletti: Tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai valkeahkoja kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on merkintä GS2 toisella puolella eikä toisella puolella mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Granisetron Stada -kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu ennaltaehkäisemään ja hoitamaan solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla.

Granisetron Stada -kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu ennaltaehkäisemään solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaa viivästynyttä pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1 mg kahdesti tai 2 mg kerran vuorokaudessa korkeintaan viikon ajan säde- tai sytostaattihoidon aikana. Ensimmäinen granisetroniannos on annettava tunnin sisällä ennen sädehoidon tai kemoterapian aloittamista. Deksametasonia (max 20 mg kerran vuorokaudessa) annetaan samanaikaisesti suun kautta.

Pediatriset potilaat

Granisetronitablettien turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

lääkkäät ja munuaisten vajaatoiminta

Erityisiä varoituksia valmisteen käytöstä ei ole iäkkäille eikä munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Näyttöä haittatapahtumien lisääntymisestä maksasairauspotilailla ei ole tähän mennessä saatu. Granisetronin kinetiikan vuoksi valmistetta on käytettävä heille varauksella, vaikka annoksen säätäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Subakuutista suolitukoksesta kärsiviä potilaita on seurattava annostelun jälkeen, koska granisetroni voi hidastaa suolen motiliteettia.

Kuten muillakin 5-HT₃-antagonisteilla, granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentyminen. EKG-muutoksella saattaa olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on entuudestaan sydämen rytmii- tai johtumishäiriöitä. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on sydänsairaus, sydäntoksinen solunsalpaajahoito ja/tai samanaikainen elektrolyyttipoikkeama (ks. kohta 4.5).

Ristireagoitua 5-HT₃-antagonisteille (esim. dolasetroni ja ondansetroni) on raportoitu.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

5-HT₃-antagonisteja yksinään käytettäessä, mutta useimmiten niiden yhdistelmäkäytössä muiden serotonergisten lääkkeiden (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI-lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät eli SNRI-lääkkeet mukaan lukien) kanssa on raportoitu serotoniinioireyhtymää. Potilaita pitää tarkkailla asianmukaisesti serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden havaitsemiseksi.

Pediatriset potilaat

Näiden tablettien käyttöä ei suositella lapsille, koska kliiniset tiedot ovat riittämättömät.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kuten muillakin 5-HT₃-antagonisteilla, granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä. EKG-muutoksella 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. Oksentelua ja pahoinvointia aiheuttavien solunsalpaajahoitojen kanssa käytettynä granisetronilla ei ole todettu ilmeisiä lääkeyhteisvaikutuksia.

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty nukutetuille potilaille.

Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet): 5-HT₃-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkkeiden (SSRI- ja SNRI-lääkkeet mukaan lukien) samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää.

4.6 Hedelmällisyys, 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, erittykö granisetroni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokintaa ei suositella granisetronihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Granisetronilla ei ole haitallisia vaikutuksia rotan lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Granisetronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista

Granisetronin yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky ja ummetus, jotka voivat olla ohimeneviä. Granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu granisetroniin ja muihin 5-HT₃-antagonisteihin liittyviä haittavaikutuksia, joita on raportoitu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen.

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$

yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet esim. anafylaksia, nokkosihottuma
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky

Melko harvinainen	Ekstrapyramidaaliset reaktiot
Melko harvinainen	Serotoniinioireyhtymä (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5)
Sydän	
Melko harvinainen	QT-ajan pidentyminen
Ruuansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ummetus
Yleinen	Ripuli
Maksa ja sappi	
Yleinen	Kohonneet maksan transaminaasiarvot*
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Ihottuma

*Esiintyvyys yhtä yleistä potilailla, jotka saivat vertailuvalmisteita

Lisätietoja valikoiduista haittavaikutuksista

Kuten muillakin 5-HT₃-antagonisteilla, granisetronilla on raportoitu EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Granisetron Stada -valmisteen ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on muiden 5-HT₃-antagonistien tavoin raportoitu serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisten toimintojen häiriötä ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Granisetronille ei ole olemassa spesifistä antidootia. Tablettien yliannostustapauksissa 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, Serotoniinantagonistit
ATC-koodi: A04A A02

Neurologinen vaikutusmekanismi, serotoniinivälitteinen pahoinvointi ja oksentelu

Serotoniini on pääasiallinen hermoston välittäjäaine, joka aiheuttaa solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeisen oksentelun. 5-HT₃-reseptoreita esiintyy kolmella alueella: maha-suolikanavan vagaalisissa hermonpäätteissä ja kemoreseptorien aktivoivilla alueilla, jotka sijaitsevat *area postremassa* ja aivorungon oksennuskeskuksen noradrenergisessä tumakkeessa (*nucleus tractus solitarius*). Aivojen oksennuskeskuksen sisältävä alue sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla (*area postrema*). Tästä rakenteesta puuttuu tehokas veri-aivoeste, ja se havaitsee emeettiset aineet sekä systeemisessä verenkierrossa ja selkäydinnesteessä. Oksennuskeskus sijaitsee aivorungon medullaarisissa rakenteissa. Se saa pääasialliset signaalit oksennuskeskuksen alueelta sekä vagaalisen ja sympaattisen signaalin suolesta.

Sädetykselle tai solunsalpaajille altistumisen seurauksena serotoniinia (5-HT) vapautuu ohutsuolen limalvon enterokromaffiinisista soluista. Nämä ovat vagaalisten afferenttien hermosolujen vieressä, missä 5-HT₃-reseptorit sijaitsevat. Vapautunut serotoniini aktivoi vagaalisia hermosoluja 5-HT₃-reseptoreiden kautta, mikä johtaa voimakkaaseen emeettiseen vasteeseen oksennuskeskuksen *area postrema* välityksellä.

Vaikutusmekanismi

Granisetroni on voimakas antiemeetti ja hyvin selektiivinen 5-hydroksitryptamiini (5-HT₃) salpaaja. Radioligandisitoutumistutkimusten mukaan granisetronilla on erittäin heikko affiniteetti muuntotyypisiin reseptoreihin, 5-HT- ja dopamiini D₂-reseptorit mukaan lukien.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu:

Suun kautta annetun granisetronin on osoitettu estävän solunsalpaajan aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua aikuisilla.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu:

Suun kautta 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 (ks. 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-HT₃-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).

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.

Imeytyminen

Granisetroni imeytyy nopeasti ja täydellisesti, mutta oraalinen hyötyosuus pienenee noin 60 %:iin ensikierron metabolian vaikutuksesta. Ruoka ei yleensä vaikuta oraaliseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Granisetronin jakautumistilavuus on suuri, keskimäärin noin 3 l/kg. Plasman proteiiniin sitoutuminen on noin 65 %.

Biotransformaatio

Granisetroni metaboloituu ensisijaisesti maksassa oksidaation ja sitä seuraavan konjugaation kautta. Tärkeimmät yhdisteet ovat 7-OH-granisetroni sekä sen sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatit. Vaikka 7OH-granisetronilla ja indatsoli-N-desmetyyligranisetronilla 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).

Eliminaatio

Puhdistuma tapahtuu lähinnä metaboloitumalla maksassa. Virtsaan granisetroniannoksesta erittyy muuttumattomana 12 % ja metaboliitteina 47 % annoksesta. 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 kokonaisplasmaphdistuma 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).

Pediatriset potilaat

Tabletteja ei suositella lapsille.

Iäkkäät

Iäkkäillä farmakokineettiset parametrit olivat laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen samoissa rajoissa kuin muilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaaliin 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 estävän sekä natrium- että kaliumkanavia, mikä saattaa vaikuttaa sekä depolarisaatioon että repolarisaatioon pidentämällä PR-, QRS- ja QT-aikaa. Nämä tiedot auttavat selvittämään niitä molekulaarisia mekanismeja, joissa jotkut tähän lääkeryhmään kuuluvien aineiden käyttöön liittyvät EKG-muutokset (etenkin QT- ja QRS-ajan pidentyminen) tapahtuvat. Sydämen lyöntitiheys, verenpaine tai EKG-käyrä eivät kuitenkaan muutu. Jos muutoksia ilmenee, niillä ei ole yleensä kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymättömästä PVC/PVDC-alumiinifoliosta tehdyt läpipainopakkaukset laatikossa, joka sisältää 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 tai 500 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 22016

2 mg: 22017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.09.2006/07.03.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.2.2015