

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron Baxter 1 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is granisetron.

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride).

Elke 1 ml ampul bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride).

Elke 3 ml ampul bevat 3 mg granisetron (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect: natrium.

Elke ml van de oplossing bevat 4,06 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Osmolariteit: 270 – 350 mOsmol/L.

pH tussen 4,00 en 6,00.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Granisetron Baxter 1 mg/ml, oplossing voor injectie is geïndiceerd voor volwassenen voor de preventie en behandeling van:

- Acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.
- Postoperatieve misselijkheid en braken.
- Granisetron Baxter is geïndiceerd voor de preventie van uitgestelde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.
- Granisetron Baxter is geïndiceerd bij kinderen van 2 jaar en ouder voor de preventie van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doserin g

Chemotherapie- en radiotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken (CIMB en RIMB)

Voorkomen (acute en uitgestelde misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) van Granisetron Baxter moet 5 minuten voor de start van de chemotherapie of worden toegediend, als een langzame intraveneuze injectie of als een verdunde intraveneuze infusie. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg.

Behandeling (acute misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) van Granisetron Baxter moet of worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie of als een verdunde intraveneuze infusie en toegediend gedurende 5 minuten. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg. Verdere onderhoudsdoses van Granisetron Baxter kunnen op zijn minst 10 minuten van elkaar worden toegediend. De maximum dosis die toegediend mag worden gedurende 24 uur mag niet hoger zijn dan 9 mg.

Combinatie met een adrenocorticoïd

De werkzaamheid van parenteraal granisetron kan worden verhoogd door een additionele intraveneuze dosis van een adrenocorticoïd bijv. 8-20 mg dexamethason toegediend voor aanvang van de cytostatische therapie of door 250 mg methylprednisolone toegediend voor aanvang van en kort na het beëindigen van de chemotherapie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Granisetron Baxter bij kinderen van 2 jaar en ouder zijn goed vastgesteld voor de preventie en behandeling (controle) van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en de preventie van uitgestelde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie. Een dosis van 10-40 µg/kg lichaamsgewicht (tot 3 mg) moet worden toegediend als een i.v. infusie, verdund in 10-30 ml infusievloeistof en toegediend gedurende 5 minuten voor aanvang van de chemotherapie. Indien noodzakelijk kan een additionele dosis worden toegediend binnen 24 uur. Deze additionele dosis mag niet worden toegediend binnen op zijn minst 10 minuten na de initiële infusie.

Postoperatieve misselijkheid en braken (POMB)

Een dosis van 1 mg (10 µg/kg) van Granisetron Baxter moet worden toegediend door langzame intraveneuze injectie. De maximale dosis Granisetron Baxter moet worden toegediend gedurende 24 uur mag niet meer zijn dan 3 mg.

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken, dient de toediening te zijn beëindigd voor de inductie van de anesthesie.

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gemaakt. Er is onvoldoende klinisch bewijs om toediening van de oplossing voor injectie aan te bevelen voor kinderen ter preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen en nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen vereist voor het gebruik bij zowel oudere patiënten als patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is tot op heden geen bewijs voor een verhoogd voorkomen van bijwerkingen in patiënten met leveraandoeningen. Op basis van de kinetiek, terwijl er geen aanpassing van de dosering noodzakelijk is, dient granisetron te worden gebruikt met een zekere mate van voorzichtigheid bij deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Toediening kan of als een langzame intraveneuze injectie (in 30 seconden) of als een intraveneuze infusie verdund in 20 tot 50 ml infusievloeistof en toegediend gedurende 5 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor granisetron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien Granisetron Baxter de beweeglijkheid van het onderste gedeelte van de darmen kan verminderen, moeten patiënten met tekenen van subacute darmafsluiting na toediening worden gevolgd.

Zoals bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn ECG-veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlening van het QT interval. Bij patiënten met bestaande aritmie of hartgeleidingsstoornissen kan dit leiden tot klinische consequenties. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met hart co-morbiditeiten, behandeld met cardiotoxische chemotherapie en/of met daarmee gepaard gaande elektrolytafwijkingen (zie rubriek 4.5).

Kruisgevoeligheid tussen 5-HT₃ antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron) is gerapporteerd.

Granisetron Baxter is in essentie “natriumvrij”, aangezien het minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis bevat (3 mg).

Er zijn meldingen van het serotoninesyndroom bij gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen, maar met name in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)). Gepaste opvolging van patiënten op symptomen van het serotoninesyndroom is raadzaam.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Zoals bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn ECG veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlening van het QT interval. In patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen en/of aritmogeen zijn, kan dit leiden tot klinische consequenties (zie rubriek 4.4).

In studies bij gezonde proefpersonen is geen bewijs gevonden voor enige interactie tussen granisetron en benzodiazepinen (lorazepam), neuroleptica (haloperidol) of geneesmiddelen tegen maagzweren (cimetidine). Daarnaast heeft granisetron geen duidelijke geneesmiddel interactie vertoond met emetogene kanker chemotherapie.

Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken uitgevoerd bij patiënten onder anesthesie.

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's): er zijn meldingen van serotoninesyndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van granisetron bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren toont geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van granisetron tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is onbekend of granisetron en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Als een voorzorgsmaatregel, wordt geadviseerd om geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met Granisetron Baxter.

Vruchtbaarheid

Bij ratten had granisetron geen schadelijke effecten op voortplanting of vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Van Granisetron Baxter wordt niet verwacht dat het de rijvaardigheid of het vermogen om

machines te bedienen beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen voor Granisetron Baxter zijn hoofdpijn en obstipatie die van voorbijgaande aard kunnen zijn. ECG-veranderingen, waaronder QT-verlenging zijn gemeld met Granisetron Baxter (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De in de volgende tabel vermelde bijwerkingen zijn afgeleid van klinische studies en postmarketing gegevens in verband met Granisetron Baxter en andere 5-HT₃-antagonisten.

Voorkomen van bijwerkingen is als volgt beschreven:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms

($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden

($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); Zeer

zelden ($< 1/10.000$).

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheidsreacties, bijv. anafylaxie, urticaria
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Slapeloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Extrapiramidale reacties
Soms	Serotoninesyndroom (zie tevens rubrieken 4.4 en 4.5)
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	QT verlenging
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Obstipatie
Vaak	Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak	Toename in levertransaminases*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms	Huiduitslag

*Kwamen voor met een vergelijkbare frequentie bij patiënten die de vergelijkingstherapie ontvingen

Beschrijving van de gecombineerde bijwerkingen

Zoals bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn ECG veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlenging van het QT interval (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Net als bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn er meldingen van het serotoninesyndroom (inclusief veranderingen in psychische toestand, autonome dysfunctie en neuromusculaire aandoeningen) na gelijktijdig gebruik van Granisetron Baxter met andere serotonerge geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4. en 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Granisetron Baxter. In geval van overdosering van de injectie moet een symptomatische behandeling worden ingesteld. Doses tot 38.5 mg Granisetron Baxter in een enkelvoudige injectie zijn gerapporteerd. Er werd melding gemaakt van een lichte hoofdpijn. Er werden geen andere verschijnselen waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiemetica en misselijkheid remmende middelen, serotonine (5HT3)-antagonisten.

ATC-code: A04AA02

Neurologische mechanismen, serotonine gemiddelde misselijkheid en braken
Serotonine is de belangrijkste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor emesis na chemotherapie of bestraling. De 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd op 3 plaatsen: vagale zenuwuiteinden in het gastrontestinale kanaal en de chemoreceptor triggerzone gelegen in de *area postrema* en de *nucleus tractus solidarius* van het braakcentrum in de hersenstam. De chemoreceptor triggerzones zijn gelegen in het caudale eind van de vierde ventrikel (*area postrema*). Deze structuur mist een effectieve bloedhersenbarrière, en zal emetische middelen ontdekken in zowel het circulatiesysteem als de cerebrospinale vloeistof. In de mergachtige hersenstamstructuur is het braakcentrum ontdekt. Deze ontvangt een belangrijke invoer uit de chemoreceptor trigger zones, en een vagale en sympathische invoer vanuit de darm.

Volgend op blootstelling aan bestraling of cytotoxische middelen, komt serotonine (5-HT) vrij uit enterochromaffine cellen in de mucosa van de dunne darm, die grenzen aan de vagale afferente neuronen waarop 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd. Het vrijgekomen serotonine activeert vagale neuronen via de 5-HT₃-receptoren, hetgeen uiteindelijk leidt tot een ernstige braakreactie gemedieerd via de chemoreceptor trigger zone binnen de *area postrema*.

Werkingsmechanisme

Granisetron is een krachtig anti-emeticum en een uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptoren. Radioligandbindingstudies hebben aangetoond dat de affiniteit van granisetron voor andere receptorentypen, waaronder 5-HT- en dopamine D₂-bindingsplaatsen, te verwaarlozen is.

Chemotherapie - en radiotherapie -geïnduceerde misselijkheid en braken

Intraveneus toegediend granisetron kan misselijkheid en braken in verband met kankerchemotherapie bij volwassenen en kinderen van 2 tot 16 jaar voorkomen.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Intraveneus toegediend granisetron is effectief in het voorkomen en behandelen van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Farmacologische eigenschappen van granisetron

Interactie met neurotrope en andere actieve bestanddelen vanwege de activiteit op het cytochroom P450 is gemeld (rubriek 4.5).

In vitro studies hebben aangetoond dat de cytochroom P450-subfamilie 3A4 (betrokken bij het metabolisme van enkele van de belangrijkste narcotische middelen) niet is gemodificeerd

door granisetron. Hoewel van ketaconazol is aangetoond dat het de ringoxidatie van granisetron *in vitro* remt, wordt dit mechanisme als niet klinisch relevant beschouwd.

Ondanks dat QT-verlenging met 5-HT₃ receptor antogonisten is waargenomen (rubriek 4.4), is dit effect van zo'n voorkomen en omvang dat het geen klinische betekenis heeft bij gezonde proefpersonen. Het is echter aan te bevelen om zowel ECG als klinische afwijkingen te controleren wanneer patiënten gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij kinderen

Klinische toepassing was gerapporteerd door Candiotti et al. Een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep studie evalueerde 157 kinderen van 2 tot 16 jaar die een electieve operatie ondergingen. Totale controle van postoperatieve misselijkheid en braken tijdens de eerste 2 uur na de operatie werd bij de meeste patiënten waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van de orale toediening is lineair tot maximaal het 2,5-voudige van de aanbevolen dosering bij volwassenen. Uit de uitgebreide programma naar het vinden van de juiste dosering is het duidelijk dat de anti emetische werkzaamheid niet ondubbelzinnig gecorreleerd kan worden met de toegediende doses of de plasmaconcentraties van granisetron.

Een viervoudige toename van de initiële profylactische dosis granisetron maakte geen verschil wat betreft de proportie patiënten die reageerden op de behandeling of de duur van symptoom controle.

Distributie

Granisetron wordt uitgebreid gedistribueerd met een gemiddeld distributievolume van ongeveer 3 l/kg. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 65%.

Biotransformatie

Granisetron wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd door oxidatie gevolgd door conjugatie. De belangrijkste verbindingen zijn 7-OH-granisetron en de sulfaat en glycuronideconjugaties. Hoewel er antiemetische eigenschappen zijn waargenomen voor 7-OH-granisetron en indazoline N-desmethyl granisetron, is het niet waarschijnlijk dat deze een belangrijke bijdrage leveren aan de farmacologische activiteiten van granisetron in de mens.

In vitro studies met levermicrosomen tonen aan dat de belangrijkste route van het metabolisme van granisetron wordt geremd door ketoconazol, wat duidt op een metabolisme dat gemedieerd wordt door de cytochrom P450 3A subfamilie (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Klaring gaat voornamelijk via het levermetabolisme. De uitscheiding in de urine van onveranderd granisetron bedraagt gemiddeld 12% van de dosis, terwijl dat van de metabolieten ongeveer 47% van de dosis bedraagt. De rest wordt uitgescheiden in de feces als metabolieten. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd bij patiënten na orale en intraveneuze toediening is ongeveer 9 uur, met een grote interindividuele variabiliteit.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierfalen

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tonen gegevens aan dat de farmacokinetische parameters na een enkele dosis over het algemeen hetzelfde zijn als die bij gezonde personen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie ten gevolge van neoplastische lever betrokkenheid was de totale plasmaklaring van een intraveneuze dosis ongeveer gehalveerd in vergelijking met patiënten zonder lever betrokkenheid. Ondanks deze veranderingen, is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

Na een eenmalige intraveneuze dosis lagen de farmacokinetische parameters bij ouderen binnen het spreidingsgebied gevonden bij niet-oudere personen.

Pediatrische patiënten

Na eenmalige intraveneuze doses is de farmacokinetiek bij kinderen gelijk aan die bij volwassenen wanneer de juiste parameters (verdelingsvolume, totale plasmaklaring) zijn genormaliseerd voor lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Carcinogeniciteitsstudies brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht, wanneer deze gebruikt wordt in de aanbevolen dosering voor de mens. Echter wanneer de behandeling van een hogere dosering over een langere periode plaatsvindt, kan het risico op carcinogeniciteit niet worden uitgesloten.

Een onderzoek in gekloonde humane cardiale ionkanalen heeft aangetoond dat granisetron invloed kan hebben op de cardiale repolarisatie via blokkade van HERG-kaliumkanalen. Granisetron bleek zowel de natrium- als de kaliumkanalen te blokkeren, wat mogelijk invloed heeft op zowel de depolarisatie als de repolarisatie door verlenging van de PR-, QRS- en QT-intervallen. Met behulp van deze gegevens kunnen de moleculaire mechanismen worden verklaard waardoor sommige ECG-veranderingen (vooral de verlenging van de QT en QRS) bij deze klasse geneesmiddelen ontstaan. Er is echter geen verandering in de hartfrequentie, de bloeddruk of het ECG-signaal. Als er veranderingen optreden zijn deze meestal klinisch niet significant.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumchloride
Citroenzuurmonohydraat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 25 ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt zijn de bewaartemperatuur en bewaartermijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker, in het algemeen dient de bewaartermijn niet langer te

zijn dan 24 uur bij 2 – 8 °C tenzij de reconstitutie/verdunding plaats gevonden heeft in een gecontroleerde gevalideerde aseptische ruimte.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen met 1 ml of 3 ml vulvolume.

5 of 10 x 1 ml
5, 10 of 25 x 3 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Granisetron 1 mg/ml, oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende oplossingen voor infusie gedurende 32 uur:

1. Natriumchloride injectie (0.9% g/v)
2. Glucose injectie (5% g/v)
3. Natriumchloride (0,18%) en Glucose (4% g/v) injectie
4. Hartmann's oplossing voor injectie (samengesteld natriumlactaat injectie)
5. Natriumlactaat oplossing
6. Mannitol injectiev (10% g/v)

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht, Netherlands

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113483

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron Baxter 1 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is granisetron.

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride).

Elke 1 ml ampul bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride).

Elke 3 ml ampul bevat 3 mg granisetron (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect: natrium.

Elke ml van de oplossing bevat 4,06 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Osmolariteit: 270 – 350 mOsmol/L.

pH tussen 4,00 en 6,00.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Granisetron Baxter 1 mg/ml, oplossing voor injectie is geïndiceerd voor volwassenen voor de preventie en behandeling van:

- Acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.
- Postoperatieve misselijkheid en braken.
- Granisetron Baxter is geïndiceerd voor de preventie van uitgestelde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.
- Granisetron Baxter is geïndiceerd bij kinderen van 2 jaar en ouder voor de preventie van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doserin g

Chemotherapie- en radiotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken (CIMB en RIMB)

Voorkomen (acute en uitgestelde misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) van Granisetron Baxter moet 5 minuten voor de start van de chemotherapie of worden toegediend, als een langzame intraveneuze injectie of als een verdunde intraveneuze infusie. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg.

Behandeling (acute misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) van Granisetron Baxter moet of worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie of als een verdunde intraveneuze infusie en toegediend gedurende 5 minuten. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg. Verdere onderhoudsdoses van Granisetron Baxter kunnen op zijn minst 10 minuten van elkaar worden toegediend. De maximum dosis die toegediend mag worden gedurende 24 uur mag niet hoger zijn dan 9 mg.

Combinatie met een adrenocorticoïd

De werkzaamheid van parenteraal granisetron kan worden verhoogd door een additionele intraveneuze dosis van een adrenocorticoïd bijv. 8-20 mg dexamethason toegediend voor aanvang van de cytostatische therapie of door 250 mg methylprednisolone toegediend voor aanvang van en kort na het beëindigen van de chemotherapie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Granisetron Baxter bij kinderen van 2 jaar en ouder zijn goed vastgesteld voor de preventie en behandeling (controle) van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en de preventie van uitgestelde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie. Een dosis van 10-40 µg/kg lichaamsgewicht (tot 3 mg) moet worden toegediend als een i.v. infusie, verdund in 10-30 ml infusievloeistof en toegediend gedurende 5 minuten voor aanvang van de chemotherapie. Indien noodzakelijk kan een additionele dosis worden toegediend binnen 24 uur. Deze additionele dosis mag niet worden toegediend binnen op zijn minst 10 minuten na de initiële infusie.

Postoperatieve misselijkheid en braken (POMB)

Een dosis van 1 mg (10 µg/kg) van Granisetron Baxter moet worden toegediend door langzame intraveneuze injectie. De maximale dosis Granisetron Baxter moet worden toegediend gedurende 24 uur mag niet meer zijn dan 3 mg.

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken, dient de toediening te zijn beëindigd voor de inductie van de anesthesie.

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gemaakt. Er is onvoldoende klinisch bewijs om toediening van de oplossing voor injectie aan te bevelen voor kinderen ter preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen en nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen vereist voor het gebruik bij zowel oudere patiënten als patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is tot op heden geen bewijs voor een verhoogd voorkomen van bijwerkingen in patiënten met leveraandoeningen. Op basis van de kinetiek, terwijl er geen aanpassing van de dosering noodzakelijk is, dient granisetron te worden gebruikt met een zekere mate van voorzichtigheid bij deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Toediening kan of als een langzame intraveneuze injectie (in 30 seconden) of als een intraveneuze infusie verdund in 20 tot 50 ml infusievloeistof en toegediend gedurende 5 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor granisetron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien Granisetron Baxter de beweeglijkheid van het onderste gedeelte van de darmen kan verminderen, moeten patiënten met tekenen van subacute darmafsluiting na toediening worden gevolgd.

Zoals bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn ECG-veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlening van het QT interval. Bij patiënten met bestaande aritmie of hartgeleidingsstoornissen kan dit leiden tot klinische consequenties. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met hart co-morbiditeiten, behandeld met cardiotoxische chemotherapie en/of met daarmee gepaard gaande elektrolytafwijkingen (zie rubriek 4.5).

Kruisgevoeligheid tussen 5-HT₃ antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron) is gerapporteerd.

Granisetron Baxter is in essentie “natriumvrij”, aangezien het minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis bevat (3 mg).

Er zijn meldingen van het serotoninesyndroom bij gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen, maar met name in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)). Gepaste opvolging van patiënten op symptomen van het serotoninesyndroom is raadzaam.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Zoals bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn ECG veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlening van het QT interval. In patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen en/of aritmogeen zijn, kan dit leiden tot klinische consequenties (zie rubriek 4.4).

In studies bij gezonde proefpersonen is geen bewijs gevonden voor enige interactie tussen granisetron en benzodiazepinen (lorazepam), neuroleptica (haloperidol) of geneesmiddelen tegen maagzweren (cimetidine). Daarnaast heeft granisetron geen duidelijke geneesmiddel interactie vertoond met emetogene kanker chemotherapie.

Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken uitgevoerd bij patiënten onder anesthesie.

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's): er zijn meldingen van serotoninesyndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van granisetron bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren toont geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van granisetron tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is onbekend of granisetron en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Als een voorzorgsmaatregel, wordt geadviseerd om geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met Granisetron Baxter.

Vruchtbaarheid

Bij ratten had granisetron geen schadelijke effecten op voortplanting of vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Van Granisetron Baxter wordt niet verwacht dat het de rijvaardigheid of het vermogen om

machines te bedienen beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen voor Granisetron Baxter zijn hoofdpijn en obstipatie die van voorbijgaande aard kunnen zijn. ECG-veranderingen, waaronder QT-verlenging zijn gemeld met Granisetron Baxter (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De in de volgende tabel vermelde bijwerkingen zijn afgeleid van klinische studies en postmarketing gegevens in verband met Granisetron Baxter en andere 5-HT₃-antagonisten.

Voorkomen van bijwerkingen is als volgt beschreven:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms

($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden

($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); Zeer

zelden ($< 1/10.000$).

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheidsreacties, bijv. anafylaxie, urticaria
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Slapeloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Extrapiramidale reacties
Soms	Serotoninesyndroom (zie tevens rubrieken 4.4 en 4.5)
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	QT verlenging
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Obstipatie
Vaak	Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak	Toename in levertransaminases*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms	Huiduitslag

*Kwamen voor met een vergelijkbare frequentie bij patiënten die de vergelijkingstherapie ontvingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zoals bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn ECG veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlenging van het QT interval (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Net als bij andere 5-HT₃-antagonisten zijn er meldingen van het serotoninesyndroom (inclusief veranderingen in psychische toestand, autonome dysfunctie en neuromusculaire aandoeningen) na gelijktijdig gebruik van Granisetron Baxter met andere serotonerge geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4. en 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Granisetron Baxter. In geval van overdosering van de injectie moet een symptomatische behandeling worden ingesteld. Doses tot 38.5 mg Granisetron Baxter in een enkelvoudige injectie zijn gerapporteerd. Er werd melding gemaakt van een lichte hoofdpijn. Er werden geen andere verschijnselen waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiemetica en misselijkheid remmende middelen, serotonine (5HT3)-antagonisten.

ATC-code: A04AA02

Neurologische mechanismen, serotonine gemiddelde misselijkheid en braken
Serotonine is de belangrijkste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor emesis na chemotherapie of bestraling. De 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd op 3 plaatsen: vagale zenuwuiteinden in het gastrontestinale kanaal en de chemoreceptor triggerzone gelegen in de *area postrema* en de *nucleus tractus solitarius* van het braakcentrum in de hersenstam. De chemoreceptor triggerzones zijn gelegen in het caudale eind van de vierde ventrikel (*area postrema*). Deze structuur mist een effectieve bloedhersenbarrière, en zal emetische middelen ontdekken in zowel het circulatiesysteem als de cerebrospinale vloeistof. In de mergachtige hersenstamstructuur is het braakcentrum ontdekt. Deze ontvangt een belangrijke invoer uit de chemoreceptor trigger zones, en een vagale en sympathische invoer vanuit de darm.

Volgend op blootstelling aan bestraling of cytotoxische middelen, komt serotonine (5-HT) vrij uit enterochromaffine cellen in de mucosa van de dunne darm, die grenzen aan de vagale afferente neuronen waarop 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd. Het vrijgekomen serotonine activeert vagale neuronen via de 5-HT₃-receptoren, hetgeen uiteindelijk leidt tot een ernstige braakreactie gemedieerd via de chemoreceptor trigger zone binnen de *area postrema*.

Werkingsmechanisme

Granisetron is een krachtig anti-emeticum en een uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptoren. Radioligandbindingstudies hebben aangetoond dat de affiniteit van granisetron voor andere receptorentypen, waaronder 5-HT- en dopamine D₂-bindingsplaatsen, te verwaarlozen is.

Chemotherapie - en radiotherapie -geïnduceerde misselijkheid en braken

Intraveneus toegediend granisetron kan misselijkheid en braken in verband met kankerchemotherapie bij volwassenen en kinderen van 2 tot 16 jaar voorkomen.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Intraveneus toegediend granisetron is effectief in het voorkomen en behandelen van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Farmacologische eigenschappen van granisetron

Interactie met neurotrope en andere actieve bestanddelen vanwege de activiteit op het cytochroom P450 is gemeld (rubriek 4.5).

In vitro studies hebben aangetoond dat de cytochroom P450-subfamilie 3A4 (betrokken bij het metabolisme van enkele van de belangrijkste narcotische middelen) niet is gemodificeerd

door granisetron. Hoewel van ketaconazol is aangetoond dat het de ringoxidatie van granisetron *in vitro* remt, wordt dit mechanisme als niet klinisch relevant beschouwd.

Ondanks dat QT-verlenging met 5-HT₃ receptor antogonisten is waargenomen (rubriek 4.4), is dit effect van zo'n voorkomen en omvang dat het geen klinische betekenis heeft bij gezonde proefpersonen. Het is echter aan te bevelen om zowel ECG als klinische afwijkingen te controleren wanneer patiënten gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij kinderen

Klinische toepassing was gerapporteerd door Candiotti et al. Een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep studie evalueerde 157 kinderen van 2 tot 16 jaar die een electieve operatie ondergingen. Totale controle van postoperatieve misselijkheid en braken tijdens de eerste 2 uur na de operatie werd bij de meeste patiënten waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van de orale toediening is lineair tot maximaal het 2,5-voudige van de aanbevolen dosering bij volwassenen. Uit de uitgebreide programma naar het vinden van de juiste dosering is het duidelijk dat de antiemetische werkzaamheid niet ondubbelzinnig gecorreleerd kan worden met de toegediende doses of de plasmaconcentraties van granisetron.

Een viervoudige toename van de initiële profylactische dosis granisetron maakte geen verschil wat betreft de proportie patiënten die reageerden op de behandeling of de duur van symptoom controle.

Distributie

Granisetron wordt uitgebreid gedistribueerd met een gemiddeld distributievolume van ongeveer 3 l/kg. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 65%.

Biotransformatie

Granisetron wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd door oxidatie gevolgd door conjugatie. De belangrijkste verbindingen zijn 7-OH-granisetron en de sulfaat en glycuronideconjugaties. Hoewel er antiemetische eigenschappen zijn waargenomen voor 7-OH-granisetron en indazoline N-desmethyl granisetron, is het niet waarschijnlijk dat deze een belangrijke bijdrage leveren aan de farmacologische activiteiten van granisetron in de mens.

In vitro studies met levermicrosomen tonen aan dat de belangrijkste route van het metabolisme van granisetron wordt geremd door ketoconazol, wat duidt op een metabolisme dat gemedieerd wordt door de cytochroom P450 3A subfamilie (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Klaring gaat voornamelijk via het levermetabolisme. De uitscheiding in de urine van onveranderd granisetron bedraagt gemiddeld 12% van de dosis, terwijl dat van de metabolieten ongeveer 47% van de dosis bedraagt. De rest wordt uitgescheiden in de feces als metabolieten. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd bij patiënten na orale en intraveneuze toediening is ongeveer 9 uur, met een grote interindividuele variabiliteit.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierfalen

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tonen gegevens aan dat de farmacokinetische parameters na een enkele dosis over het algemeen hetzelfde zijn als die bij gezonde personen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie ten gevolge van neoplastische lever betrokkenheid was de totale plasmaklaring van een intraveneuze dosis ongeveer gehalveerd in vergelijking met patiënten zonder lever betrokkenheid. Ondanks deze veranderingen, is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

Na een eenmalige intraveneuze dosis lagen de farmacokinetische parameters bij ouderen binnen het spreidingsgebied gevonden bij niet-oudere personen.

Pediatrische patiënten

Na eenmalige intraveneuze doses is de farmacokinetiek bij kinderen gelijk aan die bij volwassenen wanneer de juiste parameters (verdelingsvolume, totale plasmaklaring) zijn genormaliseerd voor lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Carcinogeniciteitsstudies brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht, wanneer deze gebruikt wordt in de aanbevolen dosering voor de mens. Echter wanneer de behandeling van een hogere dosering over een langere periode plaatsvindt, kan het risico op carcinogeniciteit niet worden uitgesloten.

Een onderzoek in gekloonde humane cardiale ionkanalen heeft aangetoond dat granisetron invloed kan hebben op de cardiale repolarisatie via blokkade van HERG-kaliumkanalen. Granisetron bleek zowel de natrium- als de kaliumkanalen te blokkeren, wat mogelijk invloed heeft op zowel de depolarisatie als de repolarisatie door verlenging van de PR-, QRS- en QT-intervallen. Met behulp van deze gegevens kunnen de moleculaire mechanismen worden verklaard waardoor sommige ECG-veranderingen (vooral de verlenging van de QT en QRS) bij deze klasse geneesmiddelen ontstaan. Er is echter geen verandering in de hartfrequentie, de bloeddruk of het ECG-sigitaal. Als er veranderingen optreden zijn deze meestal klinisch niet significant.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumchloride
Citroenzuurmonohydraat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 25 ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt zijn de bewaartemperatuur en bewaartermijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker, in het algemeen dient de bewaartermijn niet langer te

zijn dan 24 uur bij 2 – 8 °C tenzij de reconstitutie/verdunding plaats gevonden heeft in een gecontroleerde gevalideerde aseptische ruimte.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen met 1 ml of 3 ml vulvolume.

5 of 10 x 1 ml
5, 10 of 25 x 3 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Granisetron 1 mg/ml, oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende oplossingen voor infusie gedurende 32 uur:

1. Natriumchloride injectie (0.9% g/v)
2. Glucose injectie (5% g/v)
3. Natriumchloride (0,18%) en Glucose (4% g/v) injectie
4. Hartmann's oplossing voor injectie (samengesteld natriumlactaat injectie)
5. Natriumlactaat oplossing
6. Mannitol injectiev (10% g/v)

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113483

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 3 Mei 2019