

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron Hikma, oplossing voor injectie, 1 mg/ml

Granisetron Hikma, concentraat voor oplossing voor infusie, 1 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

- ampul met granisetronhydrochloride overeenkomend met 1 mg granisetron in 1 ml oplossing voor injectie (1 mg/1 ml)
- ampul met granisetronhydrochloride overeenkomend met 3 mg granisetron in 3 ml concentraat voor oplossing voor infusie (3 mg/3 ml)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), wat wil zeggen dat het vrijwel natriumvrij is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (1 mg/1 ml).

Concentraat voor oplossing voor infusie (3 mg/ 3ml).

pH: 4,0 – 6,0

Osmolaliteit: 250 – 350 mosmol/kg

Granisetron Hikma is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie die wordt geleverd in kleurloze glazen ampullen.

OPC voor 1ml-ampul – blauw

OPC voor 3ml-ampul – oranje

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Granisetron Hikma is geïndiceerd bij volwassenen voor de preventie en behandeling van

- Acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie
- Postoperatieve misselijkheid en braken

Granisetron Hikma is geïndiceerd voor de preventie van uitgestelde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie

Granisetron Hikma 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

Dosering

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

Voorkomen (acute en uitgestelde misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) van Granisetron Hikma 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 Hikma 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 Hikma kunnen op zijn minst 10 minuten van elkaar worden toegediend. De maximum dosis die toegediend mag worden gedurende 24 uur mag niet groter zijn dan 9 mg.

Combinatie met adrenocorticale steroïden

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

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Granisetron Hikma bij kinderen van 2 jaar en ouder is 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.

Post-operatieve misselijkheid en braken

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

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

Pediatische 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 post-operatieve misselijkheid en braken.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen en nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen vereist voor het gebruik bij zowel oudere patiënten als patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

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 infusie (in 30 seconden) of als een intraveneuze infusie in 20 to 50 ml infusievloeistof en toegediend gedurende 5 minuten.

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien granisetron de lagere darmmotiliteit 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 elektrolyt afwijkingen (zie rubriek 4.5).

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

Serotoninesyndroom

Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Passende observatie van patiënten met serotoninesyndroom-achtige verschijnselen wordt geadviseerd.

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 (zoals SSRI's en SNRI's) Er zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van 5-HT3-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

In ratten had granisetron geen schadelijke effecten op de voortplanting of de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van granisetron bij zwangere vrouwen om te kunnen oordelen over de mogelijke schadelijkheid. 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.

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

Van Granisetron Hikma 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 Hikma zijn hoofdpijn en obstipatie die van voorbijgaande aard zijn. ECG-veranderingen, waaronder QT-verlenging zijn gemeld met Granisetron Hikma (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen

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

Voorkomen van bijwerkingen is als volgt beschreven:

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

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheidsreacties bijv. anafylaxie Urticaria
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	

Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Extrapiramidale reacties, Serotoninesyndroom
Hartaandoeningen	
Soms	QT verlenging
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Obstipatie
Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde lever transaminases*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Huiduitslag

* Vond plaats in een soortgelijke frequentie bij patiënten die comparator therapie 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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en 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, website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Er is geen specifiek antidotum. In geval van overdosering moet symptomatische behandeling worden ingesteld. Eén patiënt kreeg 10 maal de aanbevolen dosis Granisetron Hikma. Er werd melding gemaakt van een lichte hoofdpijn. Er werden geen andere verschijnselen waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiemetics en anti-nauseants, serotonine (5HT₃) - antagonist; ATC-code: A04AA02

Neurologische mechanismen, serotonine gemedieerde 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 ventricule (*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 uit de chemoreceptor trigger zone grote input, en een vagale en sympatische input uit 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.

Radioligand bindingstudies 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 de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Farmacologische eigenschappen van granisetron

Interactie met neurotrope en andere actieve bestanddelen door zijn activiteiten op P450-cytochrome zijn gemeld (rubriek 4.5).

In vitro studies hebben aangetoond dat de cytochrome P450 sub-familie 3A4 (betrokken bij het metabolisme van enkele van de belangrijkste narcotische middelen) niet is gewijzigd door granisetron. Hoewel van ketaconazole was aangetoond dat het de oxidatiering van granisetron in vitro te remmen, wordt deze actie als niet klinisch relevant beschouwd.

Ondanks dat QT-verlenging met 5-HT₃ receptor antagonisten 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 toch aan te bevelen om zowel ECG als klinische afwijkingen te controleren wanneer patiënten gelijktijdig behandeld worden met met geneesmiddelen die de QT 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 chirurgie 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 glycuronide conjugaties. Hoewel er anti emetische 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 lever microsomale studies tonen aan dat granisetrons belangrijke route van metabolisme wordt geremd door ketoconazol, wat duidt op een metabolisme dat gemedieerd wordt door de cytochrome P-450 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 plasma halfwaardetijd bij patiënten met de 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 zijn dezelfde 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 (volume van verdeling, 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. Carcinogeniciteit gegevens 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 de ECG trace. Als er veranderingen optreden zijn deze meestal klinisch niet significant.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Citroenzuurmonohydraat E330
Zoutzuur: voor pH-aanpassing E507
Natriumhydroxide: voor pH-aanpassing E524
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Als algemene voorzorgsmaatregel geldt dat Granisetron Hikma niet in dezelfde injectiespuit of dezelfde infuuszak mag worden vermengd met andere geneesmiddelen dan dexamethasonnatriumfosfaat. In geval van profylactische behandeling moet de bereide infusie- of injectievloeistof met Granisetron Hikma worden toegediend vóór aanvang van de chemotherapie of radiotherapie of vóór de patiënt onder narcose wordt gebracht.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

Verdunde oplossingen zijn bij bewaring beneden 25 °C gedurende 24 uur chemisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal zou de bewaartijd niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

1ml-ampul van kleurloos glas type I met blauwe OPC: 1 en 5 ampullen per verpakking.
3ml-ampul van kleurloos glas type I met oranje OPC: 5 ampullen per verpakking.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel worden gecontroleerd. Er mogen uitsluitend heldere oplossingen worden gebruikt die praktisch vrij van deeltjes zijn. Intraveneuze infusies met Granisetron Hikma kunnen het beste vlak voor het moment van toediening worden bereid.

Bereiding van oplossing voor infusie voor volwassenen:

Voor de bereiding van een infusievloeistof met een dosis van 3 mg, dient 3 ml concentraat voor oplossing voor infusie te worden verdund tot een volume van 20 tot 50 ml met een van de volgende infusievloeistoffen: natriumchloride 0,9%, natriumchloride 0,18% + glucose 4%, glucose 5%, hartmann-oplossing, natriumlactaat 1,87%, mannitol 10%.

Bereiding van oplossing voor infusie voor kinderen:

Voor de bereiding van een infusievloeistof met een dosis van 40 µg/kg lichaamsgewicht dient een juiste hoeveelheid van het concentraat voor oplossing voor infusie te worden verdund tot een volume van 10-30 ml met een van de bovengenoemde oplossingen voor intraveneuze infusie.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
e-mail:portugalgeral@hikma.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Granisetron Hikma, oplossing voor injectie, 1 mg/ml RVG 34915
Granisetron Hikma, concentraat voor oplossing voor infusie, 1 mg/ml RVG 103103

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

Eerste verlening van de vergunning: 16 oktober 2008
Hernieuwing van de vergunning: 19 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 27 februari 2019