

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Gratryl 3 mg/3 ml rastvor za injekciju/infuziju
granisetron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je granisetron.
Svaki ml lijeka sadrži 1 mg granisetrona (u obliku hidrohlorida).

Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledajte dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/ infuziju.

Rastvor je bezbojna, bistra tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gratryl rastvor za injekciju/infuziju je indikovano kod odraslih za prevenciju i terapiju:

- akutne mučnine i povraćanja povezanih sa hemoterapijom i radioterapijom
- post-operativne mučnine i povraćanja.

Gratryl rastvor za injekciju/infuziju je indikovano za prevenciju odložene mučnina i povraćanja povezanih sa hemoterapijom i radioterapijom.

Gratryl rastvor za injekciju/infuziju je indikovano kod djece uzrasta 2 godine i starije za prevenciju i terapiju akutne mučnine i povraćanja povezanih sa hemoterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Hemo- i radioterapijom -indukovana nauzeja i povraćanje (HINP i RINP)

Prevencija (akutna i odložena mučnina)

Pojedinačna doza od 1-3 mg (10-40 µg/kg) Gratryl rastvora za infuziju/injekciju daje se ili u vidu spore intravenske injekcije ili kao razblažena intravenska infuzija, tokom 5 minuta prije početka hemoterapije. Rastvor treba razblažiti do 5 ml po mg.

Terapija (akutna mučnina)

Doza od 1-3 mg (10-40 µg/kg) Gratryl rastvora za infuziju/injekciju daje se ili u vidu spore intravenske injekcije ili kao razblažena intravenska infuzija, tokom 5 minuta. Rastvor treba razblažiti do 5 ml po mg. Sljedeće doze održavanja Gratryl rastvora za infuziju/injekciju treba da se daju u razmacima od 10 minuta. Maksimalna primjenjena doza u roku od 24 sata ne smije da pređe 9 mg.

Kombinacija sa adrenokortikotropnim steroidima

Efikasnost parenteralno primijenjenog granisetrona se može pojačati dodatnom intravenskom dozom adrenokortikotropnih steroida, npr 8-20 mg deksametazona primijenjenog prije započinjanja citostatske terapije ili 250 mg metil-prednizolona primijenjenog prije početka i ubrzo nakon završetka hemoterapije.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i sigurnost lijeka Gratryl, rastvor za infuziju/injekciju kod djece uzrasta 2 godine i starije je dobro utvrđena za prevenciju i terapiju (kontrolu) akutne mučnine i povraćanja povezanih sa hemoterapijom i prevenciju odložene mučnine i povraćanja povezanih sa hemoterapijom.

Doza od 10-40 µg/kg tjelesne mase (do 3 mg) treba se primijeniti u vidu intravenske infuzije, razblažene u 10-30 ml infuzione tečnosti i primjenjene tokom pet minuta prije početka hemoterapije. Dodatna doza se može primijeniti u toku naredna 24 časa, ako je potrebno. Ova dodatna doza ne smije se dati prije nego što istekne 10 minuta nakon početne infuzije.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Doza od 1 mg (10 µg/kg) Gratryl rastvora se primjenjuje u vidu spore intravenske injekcije. Maksimalna primjenjena doza u roku 24 sata ne smije da pređe 3 mg.

Za prevenciju post-operativne mučnine i povraćanja primjenu treba završiti prije indukcije anestezije.

Pedijatrijska populacija

Trenutno raspoloživi podaci su opisani u dijelu 5.1., ali se ne mogu dati preporuke za doziranje. Nema dovoljno kliničkih dokaza da se preporuča primjena koncentrata za rastvor za injekciju kod djece u prevenciji i terapiji postoperativne mučnine i povraćanja.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti i pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nema posebnih upozorenja za upotrebu lijeka kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nema dokaza za nastanak povećane učestalosti neželjenih dejstava kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu kinetike lijeka i s obzirom na to da nema potrebe za prilagođavanjem doziranja, granisetron treba primjenjivati sa oprezom kod ove grupe pacijenata (videti dio 5.2).

Način primjene

Lijek se može primjeniti ili kao spora intravenska injekcija (tokom 30 sekundi) ili kao intravenska infuzija razblažena u 20 do 50 ml infuzionog rastvora i primijenjena tokom 5 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Budući da granisetron može da umanja motilitet crijeva, pacijente sa znacima subakutne intestinalne opstrukcije treba pažljivo pratiti po davanju lijeka.

Kao i kod primjene drugih 5-HT₃ antagonista i kod Gratryl lijeka bili su prijavljeni slučajevi promjena u EKG-u, uključujući produženje QT intervala. Kod pacijenata koji su prethodno imali aritmije ili poremećaje u srčanoj provodljivosti, ovo može dovesti do kliničkih posljedica. Stoga, treba biti na oprezu kod pacijenata sa srčanim komorbiditetima, kod pacijenata na kardiotoksičnoj hemoterapiji i/ili sa udruženim poremećajima elektrolita (vidjeti dio 4.5).

Prijavljena je ukrštena osetljivost između antagonista 5-HT₃ (npr. dolasetron, ondansetron).

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Kao i kod primjene drugih 5-HT₃ antagonista i kod granisetrona su bili prijavljivani slučajevi promjena u EKG-u, uključujući produženje QT intervala. Ovo može dovesti do kliničkih posljedica kod pacijenata koji se istovremeno liječe lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval i/ili su skloni izazivanju aritmija (vidjeti dio 4.4).

U studijama sa zdravim ispitanicima nisu nađeni nikakvi dokazi interakcija između granisetrona i benzodiazepina (lorazepama), neuroleptika (haloperidol) i lijekova za terapiju ulkusa (cimetidina). Također, granisetron nije pokazao očiglednu interakciju sa emetogenom kancer hemoterapijom.

Nisu provedene studije specifičnih interakcija kod anesteziranih pacijenata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni granisetrona kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve direktne ni indirektno negativne efekte u smislu reproduktivne toksičnosti (videti dio 5.3). Iz predostrožnosti treba izbegavati primjenu granisetrona kod trudnica.

Dojenje

Nema podataka da li se granisetron izlučuje u mlijeko dojilja. Iz predostrožnosti se ne savetuje dojenje tokom trajanja terapije Gratryl lijekom.

Plodnost

Kod pacova, granisetron nije imao negativnog uticaja na reproduktivnu sposobnost i plodnost.

4.7 Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Gratryl nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na granisetron su glavobolja i konstipacija koje su prolazne. Prijavljene su i promjene EKG -a uključujući i produženje QT intervala nakon upotrebe Gratryl lijeka (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U nastavku je dat tabelarni prikaz neželjenih reakcija koje su prijavljene u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju Gratryla i drugih 5-HT₃ antagonista.

Kategorije po učestalosti su sljedeće:

Veoma često: ($\geq 1/10$);

Često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Povremeno: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rijetko: ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$);

Veoma rijetko ($< 1/10,000$);

<i>Poremećaj imunog sistema</i>	
<i>Povremeno</i>	Reakcije preosjetljivosti, npr. anafilaksa, urtikarija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	

Često	Nesanica
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja
Povremeno	Ekstrapiramidalne reakcije
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	Produženje QT intervala
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Konstipacija
Često	Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povećane vrijednosti transaminaza jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	Osip

*Javlja se sa sličnom učestalošću kod pacijenata koji su primali poredbenu terapiju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kao i kod primjene drugih 5-HT₃ antagonista i kod granisetrona su bili prijavljivani slučajevi promjena u EKG-u, uključujući produženje QT intervala (vidjeti dio 4.4 i 4.5)

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifičan antidot za Gratryl. U slučaju predoziranja injekcijom, potrebno je primijeniti simptomatsko liječenje. Prijavljene su doze do 38.5 mg Gratryla u jednoj injekciji, sa simptomima blage glavobolje, ali bez drugih prijavljenih posljedica.

5. FARMACEUTSKI PODACI

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiemetik i sredstva protiv mučnine, Serotonin (5-HT₃) antagonisti

ATC kod: A04AA02

Neurološki mehanizmi, nauzeja i povraćanje posredovani serotoninom

Serotonin je glavni neurotransmiter odgovoran za povraćanje nakon hemo- ili radioterapije. 5-HT₃ receptori se nalaze na tri mjesta: terminali vagusnog živca u gastrointestinalnom traktu i hemoreceptorske *trigger zone* koje se nalaze u području *postrema* i *nucleus tractus solidarius* centra za povraćanje u moždanom stablu. Zone okidača hemoreceptora nalaze se na kaudalnom kraju četvrte komore (area postrema). Ova struktura nema efikasnu krvno-moždanu barijeru, te će otkriti emetike u sistemskoj cirkulaciji i cerebrospinalnoj tečnosti. Centar za povraćanje nalazi se u medularnim strukturama moždanog debla. On prima glavne inpute iz hemoreceptorskih trigger zona i vagalni i simpatički ulaz iz crijeva.

Nakon izlaganja zračenju ili katotoksičnim supstancama, serotonin (5-HT) se oslobađa iz enterohromafinih stanica u sluznici tankog crijeva, koje su u blizini vagalnih aferentnih neurona na kojima se nalaze 5-HT₃ receptori. Oslobodeni serotonin aktivira vagusne neurone preko 5-HT₃ receptora koji u konačnici dovode do teškog emetičkog odgovora posredovanog preko hemoreceptorske trigger zone unutar područja *postreme*.

Mehanizam djelovanja

Granisetron je snažan antiemetik i visoko selektivan antagonist 5-hidroksitriptamin (5-HT₃) receptora. Studije vezivanja radioliganda su pokazale da granisetron ima zanemarljiv afinitet za druge tipove receptora, uključujući 5-HT i dopamin D₂ mjesta vezivanja.

Hemoterapijom i radioterapijom indukovana nauzeja i povraćanje

Granisetron primjenjen intravenozno pokazuje prevenciju mučnine i povraćanja povezane sa hemoterapijom kancera kod odraslih i djece od 2 do 16 godina starosti.

Postoperativna nauzeja i povraćanje

Granisetron se pokazao kao efikasan za prevenciju i tretman postoperativne mučnine i povraćanja kod odraslih primjenjen u obliku intravenozne infuzije.

Farmakološke karakteristike granisetrona

Zabilježena je interakcija s neurotrofnim i drugim aktivnim supstancama kroz njegovu aktivnost na P 450-citohrom (vidjeti dio 4.5).

In vitro studije su pokazale da podfamilija 3A4 citohroma P450 (uključena u metabolizam nekih od glavnih narkotičkih agenasa) nije modificirana granisetronom. Iako se pokazalo da ketokonazol inhibira oksidaciju prstena granisetrona *in vitro*, ovo djelovanje se ne smatra klinički relevantnim.

Iako je uočeno produženje QT intervala kod antagonista 5-HT₃ receptora (vidjeti dio 4.4), ovaj efekat je takve pojave i veličine da nema klinički značaj kod normalnih subjekata. Ipak, preporučljivo je pratiti i EKG i kliničke abnormalnosti kada se pacijenti istovremeno liječe lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval (vidjeti dio 4.5).

Primjena u pedijatriji

Kliničku primjenu granisetrona objavili su Candiotti et al. Prospektivna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija paralelnih grupa ispitala je 157 djece od 2 do 16 godina koja su bila podvrgnuta elektivnoj operaciji. Potpuna kontrola postoperativne mučnine i povraćanja tokom prvih 2 sata nakon operacije uočena je kod većine pacijenata.

5.2 Farmakokinetičke osobine

Farmakokinetika oralne primjene je linearna do 2,5 puta od preporučene doze kod odraslih. Iz opsežnog programa određivanja doze jasno je da antiemetička učinkovitost nije nedvojbeno povezana ni s primjenjenim dozama ni s koncentracijama granisetrona u plazmi.

Četverostruko povećanje početne profilaktičke doze granisetrona nije napravilo nikakvu razliku u pogledu udjela pacijenata koji su odgovorili na liječenje niti u trajanju kontrole simptoma.

Distribucija

Granisetron je ekstenzivno distribuiran, sa srednjim volumenom distribucije od približno 3 l/kg. Vezanje na proteine plazme je približno 65%.

Biotransformacija

Granisetron se prvenstveno metabolizira u jetri oksidacijom nakon čega slijedi konjugacija. Glavni spojevi su 7-OH-granisetron i njegovi sulfatni i glikuronidni konjugati. Iako su uočena antiemetička svojstva 7-OH-granisetrona i indazolin N-desmetil granisetrona, malo je vjerojatno da oni značajno pridonose farmakološkoj aktivnosti granisetrona kod ljudi.

In vitro mikrosomalne studije jetre pokazuju da je glavni put metabolizma granisetrona inhibiran ketokonazolom, što sugerira da metabolizam posreduje podfamilija citohroma P-450 3A (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Klirens je uglavnom putem metabolizma u jetri. Prosječno izlučivanje nepromijenjenog granisetrona urinom iznosi 12% doze, dok metabolita iznosi oko 47% doze. Ostatak se izlučuje fecesom u obliku metabolita. Prosječni poluživot u plazmi kod bolesnika oralnim i intravenskim putem je otprilike 9 sati, sa velikom varijabilnosti među ispitanicima.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Zatajenje bubrega

U bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, podaci pokazuju da su farmakokinetički parametri nakon jedne intravenske doze općenito slični onima u normalnih ispitanika.

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s oštećenjem jetre zbog neoplazije jetre, ukupni plazma klirens intravenske doze bio je približno prepolovljen u usporedbi s bolesnicima bez zahvaćene jetre. Uprkos tim promjenama, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Stariji pacijenti

Kod starijih ispitanika nakon pojedinačnih intravenskih doza, farmakokinetički parametri bili su unutar raspona utvrđenog za odrasle osobe.

Pedijatrija

Kod djece, nakon pojedinačnih intravenskih doza, farmakokinetika je slična onima kod odraslih kada se odgovarajući parametri (volumen distribucije, ukupni klirens iz plazme) normaliziraju za tjelesnu težinu.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

Pretklinički podaci nisu otkrili posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti. Studije karcinogenosti nisu otkrile nikakvu posebnu opasnost za ljude kada se koriste u preporučenoj dozi za ljude. Međutim, kada se primjenjuje u većim dozama i tokom dužeg vremenskog razdoblja, ne može se isključiti rizik od karcinogenosti.

Studija na kloniranim ljudskim srčanim ionskim kanalima pokazala je da granisetron ima potencijal utjecati na repolarizaciju srca putem blokade HERG kalijevih kanala. Pokazalo se da granisetron blokira i natrijeve i kalijeve kanale, što potencijalno utječe na depolarizaciju i repolarizaciju kroz produženje PR, QRS i QT intervala. Ovi podaci pomažu razjasniti molekularne mehanizme pomoću kojih dolazi do nekih promjena na EKG-u (osobito produženja QT-a i QRS-a) povezanih s ovom klasom agenasa. Međutim, nema promjene srčane frekvencije, krvnog pritiska ili EKG traga. Ako se promjene ipak dogode, one su općenito bez kliničkog značaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Limunska kiselina, monohidrat;
Hloridna kiselina;
Natrijum-hidroksid;
Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnost

Kao opštu mjeru predostrožnosti, ovaj proizvod ne treba miješati u rastvoru sa drugim lijekovima, osim sa rastvorima navedenim u dijelu 6.6.

6.3 Rok trajanja

Rok trajanja:

3 godine

Nakon otvaranja i razblaživanja u odgovarajućem rastvoru, rok trajanja je 24h.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30°C u vanjskom pakovanju zaštićenom od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Za pakiranje proizvoda koristi se ampula od prozirnog i bezbojnog stakla tipa I od 3ml.

5 ampula u kartonskoj kutiji.

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Sadržaj ampule od 3 ml može se razblažiti do zapremine od 15 ml.

Granisetron se također može razrijediti u 20 - 50 ml kompatibilne infuzijske tekućine i zatim dati kroz 5 minuta kao intravenska infuzija u bilo kojem od sljedećih otopina:

0,9% v/v injekcija natrijum hlorida

5% v/v injekcija glukoze

Injekcija natrijum laktata

Djeca: Za pripremu doze od 40 µg/kg iz ampule se izvlači odgovarajuća zapremina (do 3 ml) i razrjeđuje se tekućinom za infuziju (kao za odrasle) do ukupne zapremine od 10 do 30 ml.

Kao opšta mjera predostrožnosti, Granisetron se ne smije miješati u rastvoru sa drugim lijekovima.

6.7 Režim izdavanja

ZU/Rp- Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište)

PHARMADA ILAC san. Ve Tic. A.S.
İnönü Mah. Kayışdağı Cad. Dem Plaza No:172,
34755 Ataşehir/İstanbul,
Turska

Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet)

Mefar İlaç San. A.Ş.
Ramazanoğlu Mah. Ensar Cad.No:20
Kurtköy-Pendik/İstanbul
Turska

Uvoznik i nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Licentis d.o.o. Sarajevo
Garovci bb, 71240 Hadžići
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA

Broj i datum dozvole: 04-07.3-1-5775/22 od 10.02.2023.god