

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Granegis 1 mg potahované tablety

Granegis 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Granegis 1 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje granisetronum 1 mg jako granisetroni hydrochloridum.

Granegis 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje granisetronum 2 mg jako granisetroni hydrochloridum.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta přípravku Granegis 1 mg obsahuje 69,38 mg laktosy.

Jedna tableta přípravku Granegis 2 mg obsahuje 138,76 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Granegis 1 mg: trojúhelníkové, bílé, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým “G1” na jedné straně.

Granegis 2 mg: trojúhelníkové, bílé, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým “G2” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Granegis 1 mg je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě akutní nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií a radioterapií.

Granegis 2 mg je indikován u dospělých pacientů k prevenci opožděné nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií a radioterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

1 mg dvakrát denně nebo 2 mg jednou denně po dobu až jednoho týdne po radioterapii nebo chemoterapii. První dávku přípravku Granegis je třeba podat v průběhu 1 hodiny před zahájením léčby. Současně byl perorálně podáván dexamethason v dávkách až do 20 mg jednou denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podání tablet granisetronu dětem nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin

U starších pacientů ani u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou nutná žádná zvláštní opatření pro použití.

Pacienti s poruchou funkce jater

Dosud nejsou k dispozici žádné důkazy pro zvýšení incidence nežádoucích účinků u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě kinetiky má být granisetron používán u této skupiny pacientů s určitou opatrností, i když není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je třeba polykat celé a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že granisetron může tlumit motilitu tlustého střeva, je nutné pacienty s příznaky subakutní střevní obstrukce po jeho aplikaci pečlivě sledovat.

Stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, byly u granisetronu hlášeny změny EKG včetně prodloužení QT intervalu. U pacientů s preexistujícími arytmiemi nebo poruchami srdečního vedení mohou tyto změny vést ke klinickým důsledkům. Proto je třeba opatrnosti u pacientů s kardiální komorbiditou, při podávání kardiotoxické chemoterapie a/nebo při současných elektrolytových abnormalitách (viz bod 4.5).

Mezi antagonisty 5-HT₃ (např. dolasetron, ondansetron) byla hlášena zkřížená senzitivita.

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Serotoninový syndrom

Při použití 5-HT₃ antagonistů buď samotných nebo většinou v kombinaci s dalšími serotoninergními léky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Doporučuje se příslušné sledování pacientů zaměřené na přítomnost příznaků podobných serotoninovému syndromu.

Pediatrická populace

Pro podávání tablet dětem není k dispozici dostatek klinických důkazů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, byly u granisetronu hlášeny případy změn EKG včetně prodloužení QT intervalu. U pacientů současně léčených léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval a/nebo léky s proarytmogenním účinkem, mohou tyto změny vést ke klinickým důsledkům (viz bod 4.4).

Ve studiích se zdravými dobrovolníky nebyly mezi granisetronem a benzodiazepiny (lorazepam), neuroleptiky (haloperidol) ani antiulcerózními léčivými přípravky (cimetidin) prokázány žádné interakce. Ke zjevným lékovým interakcím nedochází ani mezi granisetronem a emetogenní protinádorovou chemoterapií.

U pacientů podstupujících anestézii se neprováděly žádné zvláštní studie interakcí.

Serotoninergní léčivé přípravky (např. SSRI a SNRI)

Po souběžném užívání 5-HT₃ antagonistů s jinými serotoninergními léčivými přípravky (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se užití granisetronu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z preventivních důvodů je ale vhodné vyvarovat se podávání granisetronu v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se granisetron nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Jako preventivní opatření se kojení během léčby přípravkem Granegis nedoporučuje.

Fertilita

U potkanů neměl granisetron žádné škodlivé účinky na reprodukci nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Granegis nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u přípravku Granegis jsou bolest hlavy a zácpa, které mohou být přechodné. U přípravku Granegis byly hlášeny změny EKG včetně prodloužení QT intervalu (viz body 4.4. a 4.5).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky vychází z klinických studií a z údajů získaných po uvedení přípravku Granegis a dalších antagonistů 5-HT₃ na trh.

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté $\geq 1/10$;

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$;

Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné $< 1/10000$

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému	
<i>Méně časté</i>	Reakce přecitlivělosti, např. anafylaxe, kopřivka
Psychiatrické poruchy	
<i>Časté</i>	Insomnie
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	Bolest hlavy

<i>Méně časté</i>	Extrapyramidové reakce
<i>Méně časté</i>	Serotoninový syndrom (viz také body 4.4 a 4.5)
Srdeční poruchy	
<i>Méně časté</i>	Prodloužení QT intervalu
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	Zácpa
<i>Časté</i>	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Časté</i>	Zvýšené hladiny jaterních transamináz*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
<i>Méně časté</i>	Vyrážka

*U pacientů dostávajících srovnávací léčbu se objevují s podobnou frekvencí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U granisetronu, stejně jako u ostatních antagonistů 5-HT₃, byly hlášeny případy změn EKG včetně prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5).

Stejně jako u ostatních 5-HT₃ antagonistů, byly hlášeny případy serotoninového syndromu (včetně změn duševního stavu, autonomní dysfunkce a neuromuskulárních abnormalit) následně po současném použití granisetronu a dalších serotonergních léků (viz body 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Granegis nemá žádné specifické antidotum. Případné předávkování tabletami se léčí symptomaticky. Byly hlášeny jednotlivé intravenózní dávky až do 38,5 mg granisetronu doprovázené jen mírnou bolestí hlavy, ale bez dalších hlášených klinických následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5-HT₃).

Neurologické mechanismy, serotoninem zprostředkovaná nauzea a zvracení

Serotonin je hlavním neurotransmiterem, který je zodpovědný za zvracení po chemoterapii nebo radioterapii. Receptory 5-HT₃ jsou lokalizovány na třech místech: zakončení nervus vagus v gastrointestinálním traktu, chemorecepční spouštěcí zóny umístěné v *area postrema* a centrum zvracení *nucleus tractus solitarius* v mozkovém kmeni. Chemorecepční spouštěcí zóny jsou lokalizovány ve spodní části čtvrté mozkové komory (*area postrema*). Tato struktura nemá dostatečně účinnou hematoencefalickou bariéru a může tak detekovat emetogenní látky ze systémové cirkulace i z mozkomíšního moku. Centrum zvracení je lokalizované v prodloužené míše v mozkovém kmeni. Většinu informací přijímá z chemorecepčních spouštěcích zón, informace z trávicího traktu pak prostřednictvím nervus vagus a sympatického nervstva.

Po vystavení záření nebo cytotoxickým látkám se serotonin (5-HT) uvolňuje z enterochromafinních buněk ve sliznici tenkého střeva, které jsou v bezprostřední blízkosti aferentních neuronů nervus vagus, na kterých jsou lokalizovány receptory 5-HT₃. Uvolnění serotoninu aktivuje neurony nervus vagus prostřednictvím receptorů 5-HT₃, což vede okamžitě k těžké emetogenní odpovědi zprostředkované chemorecepční spouštěcí zónou v *area postrema*.

Mechanismus účinku

Granisetron je účinné antiemetikum a vysoce selektivní antagonist receptorů 5-hydroxytryptaminu (5-HT₃). Studie s radioaktivně značenými molekulami prokázaly, že granisetron má pouze zanedbatelnou afinitu k ostatním typům receptorů, včetně vazebných míst pro 5-HT a dopamin D₂.

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií

Perorální forma granisetronu má prokázaný preventivní účinek proti nauce a zvracení vyvolaným protinádorovou chemoterapií u dospělých.

Postoperační nauzea a zvracení

Perorální forma granisetronu má prokázaný preventivní i léčebný účinek u postoperační nauzey a zvracení u dospělých.

Farmakologické vlastnosti granisetronu

Byly hlášeny interakce s neurotropiky a dalšími léčivými látkami prostřednictvím jejich účinku na cytochrom P450 (viz bod 4.5).

Studie *in vitro* prokázaly, že cytochrom P450 podskupiny 3A4 (zahrnutý do metabolismu některých hlavních narkotických látek) není granisetronem nijak ovlivněn. Ačkoli u ketokonazolu bylo prokázáno, že inhibuje oxidaci aromatického cyklu granisetronu *in vitro*, nejsou tyto účinky považovány za klinicky významné.

Ačkoli u antagonistů receptorů 5-HT₃ bylo pozorováno prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4), tento účinek je takového výskytu a rozsahu, že u normálních subjektů nemá klinický význam. Nicméně se při léčbě pacientů užívajících současně léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, doporučuje monitorovat EKG i klinické abnormality (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po perorálním podání je lineární až do 2,5násobku doporučené dávky u dospělých pacientů. Z rozsáhlého programu na zjištění dávky je zřejmé, že antiemetická účinnost nekoreluje jednoznačně ani s podanými dávkami ani s plazmatickými koncentracemi granisetronu.

Čtyřnásobné zvýšení úvodní profylaktické dávky granisetronu nevedlo k rozdílu ani v počtu pacientů reagujících na léčbu ani v délce trvání kontroly příznaků.

Absorpce

Granisetron se rychle a úplně vstřebává, jeho biologická dostupnost po perorální aplikaci je však díky first pass metabolismu snížena asi na 60 %. Biologická dostupnost po perorálním podání není ovlivněna

jídlem.

Distribuce

Granisetron je ve velké míře distribuován se středním distribučním objemem asi 3 l/kg. Na plazmatické bílkoviny se váže asi 65 % granisetronu.

Biotransformace

Granisetron se primárně metabolizuje v játrech prostřednictvím oxidace s následnou konjugací. Hlavními složkami jsou 7-OH-granisetron a jeho sulfátové a glukuronidové konjugáty. Ačkoli u 7-OH-granisetronu i indazolin-N-desmethyl-granisetronu byly pozorovány antiemetické vlastnosti, není pravděpodobné, že by se významně podílely na farmakologické aktivitě granisetronu u člověka.

In vitro studie na jaterních mikrozomech prokázaly, že hlavní cesta metabolismu granisetronu je inhibována ketokonazolem, což naznačuje na metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450 podskupiny 3A (viz bod 4.5).

Eliminace

Clearance probíhá převážně prostřednictvím metabolismu v játrech. Močí se vylučuje průměrně 12 % granisetronu v nezměněné formě a asi 47 % ve formě metabolitů. Zbytek se vylučuje stolicí ve formě metabolitů. Střední plazmatický poločas u pacientů po perorální i intravenózní aplikaci je přibližně 9 hodin, individuálně však může docházet k velké variabilitě.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Renální selhání

U pacientů s těžkým renálním selháním jsou farmakokinetické údaje po podání jedné intravenózní dávky obvykle srovnatelné s údaji získanými od zdravých subjektů.

Porucha funkce jater

Celková plazmatická clearance intravenózní dávky byla u pacientů s poruchou jaterních funkcí způsobenou nádorovým postižením jater asi poloviční ve srovnání s hodnotami získanými od pacientů bez jaterního poškození. Přesto není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Tablety nejsou doporučeny dětem.

Starší pacienti

U starších osob se farmakokinetické parametry po podání jednotlivé intravenózní dávky pohybovaly ve stejném rozmezí jako u mladších osob.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenního potenciálu při použití dávek doporučených pro člověka neodhalily žádné zvláštní riziko. Kdyby se však podával ve vyšších dávkách a po delší dobu, nelze riziko kancerogenního potenciálu vyloučit.

Studie provedené s klonovanými lidskými srdečními iontovými kanály prokázaly, že granisetron má schopnost ovlivňovat srdeční repolarizaci bloádou kaliových HERG kanálů. Bylo prokázáno, že granisetron blokuje natriové a kaliové kanály, což může ovlivňovat depolarizaci i repolarizaci prodloužením PR, QRS a QT intervalů. Tyto údaje pomáhají objasnit molekulární mechanismy, pomocí kterých se projevují některé změny na EKG (zvláště prodloužení QT a QRS intervalů) související s touto třídou přípravků. Nedochází však ke změnám srdeční frekvence, krevního tlaku ani EKG křivky. Pokud se změny objeví, nemají obvykle klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

laktosa,
mikrokrytalická celulóza,
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
hypromelosa,
magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

potahová soustava Opadry II 85F18378 bílá kterou tvoří:
polyvinylalkohol,
oxid titaničitý (E 171),
makrogol 3350,
mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC (bílý)/Al blistr.

Velikost balení: 5, 10 nebo 100 (10x10) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Granegis 1 mg: 20/190/09-C
Granegis 2 mg: 20/191/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 2. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 11. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 12. 2020