

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Granisetron Mylan 1mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje granisetronum 1 mg (jako granisetroni hydrochloridum)

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 52,9 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá kulatá tableta s vyraženým „GS“ na jedné straně, bez označení na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Granisetron Mylan je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě akutní nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií a radioterapií.

Granisetron Mylan je indikován u dospělých pacientů k prevenci opožděné nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií a radioterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna 1mg tableta dvakrát denně nebo dvě 1mg tablety jednou denně po dobu až jednoho týdne po radioterapii nebo chemoterapii.

První dávku přípravku Granisetron Mylan je třeba podat v průběhu jedné hodiny před zahájením terapie.

Současně byl podáván dexamethason v dávkách až do 20 mg jednou denně perorálně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podání granisetronu nebyla u dětí 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 jaterních funkcí. 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 dostatečným množstvím vody.

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 aplikaci granisetronu sledovat.

Stejně jako u ostatních 5-HT₃ antagonistů, 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 5-HT₃ antagonisty (např. dolasetron, ondansetron) byla hlášena zkřížená přecitlivělost.

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

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.

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

Pediatrická populace

K dispozici není dostatek klinických důkazů, na základě kterých by bylo možné doporučit podávání tablet dětem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Ve studiích na zdravých dobrovolnících 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 emetogenními protinádorovými chemoterapeutiky.

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 použití 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 Granisetron Mylan nedoporučuje.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Granisetron nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky vychází z klinických studií týkajících se granisetronu a dalších 5-HT₃ antagonistů a z údajů získaných po uvedení těchto přípravků na trh.

Frekvence nežádoucích účinků 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	
Méně časté	Reakce přecitlivělosti např. anafylaxe, kopřivka ¹
Psychiatrické poruchy	
Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Stejně jako u jiných 5-HT₃ antagonistů, byly hlášeny případy serotoninového syndromu (včetně změněného duševního stavu, autonomní dysfunkce a neuromuskulárních poruch) při souběžném podávání granisetronu a jiných serotonergních léčivých přípravků (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

Granisetron nemá žádné specifické antidotum. Případné předávkování granisetronem se léčí symptomaticky. Bylo hlášeno podání granisetronu ve formě injekce v dávkách až 38,5 mg – symptomy zahrnovaly mírnou bolest hlavy, ale bez dalších hlášených klinických následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika a antinauzetika, antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů.

ATC kód: A04AA02.

Neurologické mechanismy, serotoninem zprostředkovaná nauzea a zvracení

Serotonin je hlavním neurotransmiterem, který je zodpovědný za zvracení po chemoterapii nebo radioterapii. 5-HT₃ receptory jsou lokalizovány na třech místech: zakončení n. vagus v

gastrointestinálním traktu a chemorecepční spouštěcí zóně (CTS, chemoreceptor trigger zones) centra zvracení v mozkovém kmeni lokalizované v *area postrema* a v *nucleus tractus solidarius*. Chemorecepční spouštěcí zóny jsou lokalizovány na kaudálním konci čtvrté mozkové komory (*area postrema*). Tato oblast nemá dostatečně účinnou hematoencefalickou bariéru a může tak detekovat emetogenní látky ze systémové cirkulace i z mozkomíšního moku. Centrum zvracení je lokalizováno v medulárních strukturách mozkového kmene. Většinu informací přijímá z chemorecepčních spouštěcích zón a ze střeva prostřednictvím n. 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 n.vagus, na kterých jsou lokalizované 5-HT₃ receptory. Uvolnění serotoninu aktivuje neurony n. vagus prostřednictvím 5-HT₃ receptorů, což vede okamžitě k těžké emetogenní odpovědi zprostředkované prostřednictvím chemorecepční spouštěcí zóny 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 zanedbatelnou afinitu k ostatním typům receptorů, včetně vazebných míst pro 5-HTa dopamin D₂.

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií

Granisetron podávaný perorálně je účinný v prevenci nauzey a zvracení vyvolaných protinádorovou chemoterapií u dospělých.

Postoperační nauzea a zvracení

Granisetron podávaný perorálně je účinný v prevenci a léčbě 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 5-HT₃ receptorů 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 a 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 extenzivního 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 perorálním podání je však díky first pass metabolismu snížena asi na 60 %. Biologická dostupnost po perorálním podání není ovlivněna jídlem.

Distribuce

Granisetron je široce 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 mikrosomech 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. Zbýlý granisetron se vylučuje stolicí ve formě metabolitů. Střední plazmatický poločas u pacientů po perorálním i intravenózním podání je přibližně 9 hodin, individuálně však může docházet k velké variabilitě.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů:

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin 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 funkce jater způsobenou nádorovým postižením jater asi poloviční ve srovnání s hodnotami získanými od pacientů bez poruchy funkce jater. Přesto není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Tyto tablety nejsou doporučeny pro podávání dětem.

Starší pacienti

U starších subjektů se farmakokinetické parametry po podání jednotlivé intravenózní dávky pohybovaly ve stejném rozmezí jako u ostatních (mladších) subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, reprodukční toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenního potenciálu při použití doporučených dávek 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 potenciál ovlivňovat srdeční repolarizaci prostřednictvím blokady HERG draslíkových kanálů. Bylo prokázáno, že granisetron blokuje jak sodíkové, tak draselné kanály, což může ovlivňovat depolarizaci i repolarizaci prostřednictvím prodloužení 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 látek. 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:

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Polysorbát 80
Hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry v papírových krabičkách o obsahu 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 a 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/339/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6. 9. 2006/20. 6. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2020