

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rasetron 1 mg
Rasetron 2 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg granisetronu vo forme granisetronium-chloridu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg granisetronu vo forme granisetronium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 69,38 mg laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 138,76 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Rasetron 1 mg sú trojuholníkové biele bikonvexné filmom obalené tablety s označením "G1" na jednej strane.

Rasetron 2 mg sú trojuholníkové biele bikonvexné filmom obalené tablety s označením "G2" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasetron je indikovaný dospelým pacientom na prevenciu a liečbu akútnej nauzey a emézy v súvislosti s chemoterapiou a rádioterapiou.

Rasetron je indikovaný dospelým pacientom na prevenciu a liečbu oneskorenej nauzey a emézy v súvislosti s chemoterapiou a rádioterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

1 mg dvakrát denne alebo 2 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa po rádioterapii alebo chemoterapii. Začiatočnú dávku granisetronu je potrebné podať v priebehu 1 hodiny pred začatím liečby.

Súbežne sa podáva dexametazón v dávkach až do 20 mg jedenkrát denne, perorálne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tabliet granisetronu u detí nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pre užívanie granisetronu u starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nevyžadujú žiadne špeciálne opatrenia.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

K dnešnému dňu neexistujú žiadne dôkazy o zvýšení výskytu nežiaducich účinkov u pacientov s poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na kinetiku je pri užívaní granisetronu v tejto skupine pacientov potrebná primeraná opatrnosť, pričom úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Tablety sa prehltajú celé a zapíjajú sa vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže granisetron môže tmiť motilitu hrubého čreva, pacienti s prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po podaní granisetronu sledovaní.

Rovnako ako u iných antagonistov 5-HT₃ receptorov, granisetron možno spájať so zmenami EKG vrátane predĺženia QT intervalu. U pacientov s arytmiami alebo poruchami srdcového prevodu to však môže mať klinické následky. Preto sa má dodržiavať zvýšená opatrnosť u pacientov s ochoreniami srdca, alebo u pacientov, ktorí sú liečení kardiotoxickou chemoterapiou a/alebo u pacientov s abnormalitami elektrolytov (pozri časť 4.5).

Medzi antagonistami 5-HT₃ receptorov (napr. dolasetron, ondansetron) bola hlásená skrížená senzitivita.

Sérotonínový syndróm

V súvislosti s používaním antagonistov 5-HT₃ receptorov podávaných v monoterapii alebo väčšinou v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi [vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI)] boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Súbežné podávanie granisetronu a liekov/opioidov obsahujúcich buprenorfin môže tiež viesť k sérotonínovému syndrómu. Príznaky sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky. Odporúča sa náležité pozorovanie pacientov kvôli výskytu symptómov podobných sérotonínovému syndrómu.

Pediatrická populácia

Pre nedostatočné klinické dôkazy sa podávanie tohto lieku deťom a dospelým neodporúča.

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rovnako ako u iných antagonistov 5-HT₃ receptorov, boli pri užívaní granisetronu hlásené prípady zmien EKG vrátane predĺženia QT intervalu. U pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré predlžujú QT interval a/alebo ktoré sú arytmogénne, to môže viesť ku klinickým následkom (pozri časť 4.4).

V štúdiách na zdravých jedincoch sa nepreukázala žiadna interakcia medzi granisetronom a benzodiazepínmi (lorazepamom), neuroleptikami (haloperidol) alebo liekmi na liečbu vredov (cimetidínom). K zjavným liekovým interakciám nedochádza ani medzi granisetronom a emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

U pacientov podstupujúcich anestéziu sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie liekových interakcií. Granisetron sa má užívať opatrne pri súbežnom podávaní s:
Liekmi/opioidmi obsahujúcimi buprenorfin, pretože sa zvyšuje riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

Sérotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Pri súbežnom použití antagonistov 5-HT₃ receptorov a iných sérotonínergických liekov (vrátane SSRI a SNRI) boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití granisetronu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa má granisetron podávať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa granisetron alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Z tohto dôvodu sa dojčenie počas liečby granisetronom neodporúča.

Fertilita

U potkanov nemal granisetron škodlivé účinky na reprodukčnú schopnosť a fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rasetron nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami granisetronu sú bolesť hlavy a zápcha, ktoré môžu byť prechodného charakteru. Pri granisetrone boli hlásené zmeny EKG spolu s predĺžením QT intervalu (pozri časti 4.4. a 4.5).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené počas klinických skúšaní s granisetronom a ďalšími antagonistami 5-HT₃ receptorov a po uvedení týchto liekov na trh.

Kategórie frekvencie nežiaducich účinkov sú nasledovné:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Poruchy imunitného systému	
<i>Menej časté</i>	reakcie z precitlivenosti, napr. anafylaxia, urtikária
Psychické poruchy	
<i>Časté</i>	insomnia
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté</i>	bolesť hlavy
<i>Menej časté</i>	extrapyramídové reakcie sérotonínový syndróm** (pozri tiež časti 4.4 a 4.5)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté</i>	predĺženie QT intervalu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté</i>	zápcha
<i>Časté</i>	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
<i>Časté</i>	zvýšené hladiny pečeňových transamináz*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Časté</i>	vyrážka

* Podobná frekvencia sa vyskytla u pacientov liečených porovnávacou liečbou

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Ako u iných antagonistov 5-HT₃ receptorov, aj v prípade granisetronu boli hlásené prípady zmien EKG vrátane predĺženia QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5).

** Podobne ako pri iných 5-HT₃ antagonistoch, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (vrátane zmien mentálneho stavu, dysfunkcie autonómneho nervového systému a neuromuskulárnych abnormalít) pri súbežnom podávaní granisetronu s inými sérotonínernými liekmi. Taktiež boli hlásené možné liekové interakcie medzi sérotonérnými liekmi a liekmi/opioidmi obsahujúcimi buprenorfin, ktoré vedú k sérotonínovému syndrómu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii špecifické antidotum proti granisetronu. V prípade predávkovania tabletami má byť podaná symptomatická liečba. Pri podávaní jednorazových injekčných dávok až do 38,5 mg granisetronu bola hlásená mierna bolesť hlavy, ale žiadne ďalšie následky neboli pozorované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká, antagonisty sérotonínu (5-HT₃), ATC kód: A04AA02.

Neurologické mechanizmy, sérotonínom sprostredkovaná nauzea a vracanie

Sérotonín je hlavným neurotransmitterom, ktorý je zodpovedný za vracanie po chemoterapii alebo rádioterapii. 5-HT₃ receptory sú lokalizované na troch miestach: zakončenie *nervus vagus* v gastrointestinálnom trakte a chemorecepčné spúšťacie zóny (chemoreceptor trigger zones, CTZ) centra vracania v mozgovom kmeni lokalizované v *area postrema* a *nucleus tractus solitarius*. Chemorecepčné spúšťacie zóny sú lokalizované v kaudálnej časti štvrtej mozgovej komory (*area postrema*). Táto štruktúra nemá dostatočne účinnú krvno-mozgovú bariéru a môže tak detegovať emetogénne látky zo systémovej cirkulácie a z mozgovomiechového moku. Centrum vracania je

lokalizované v medulárnych štruktúrach mozgového kmeňa. Väčšinu informácií prijíma z chemorecepčných spúšťacích zón, informácie z tráviaceho traktu potom prostredníctvom *nervus vagus* a sympatického nervstva.

Po vystavení žiareniu alebo cytotoxickým liečivám sa sérotonín (5-HT) uvoľňuje z enterochromafinných buniek v sliznici tenkého čreva, ktoré sú v bezprostrednej blízkosti aferentných neurónov *nervus vagus*, na ktorých sú lokalizované 5-HT₃ receptory. Uvoľnenie sérotonínu aktivuje neuróny *nervus vagus* prostredníctvom 5-HT₃ receptorov, čo vedie okamžite k ťažkej emetogénnej odpovedi sprostredkovanej prostredníctvom chemorecepčnej spúšťacej zóny v *area postrema*.

Mechanizmus účinku

Granisetron je silné antiemetikum a vysoko selektívny antagonist receptorov 5-hydroxytryptamínu (5-HT₃). Rádioligandové väzbové štúdie dokázali, že granisetron má zanedbateľnú afinitu k ostatným typom receptorov, vrátane väzbových miest receptorov 5-HT a dopamínu D₂.

Nauzea a vracanie vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou

Perorálna forma granisetronu má preukázaný profylaktický účinok proti nauze a vracaniu vyvolaným protinádorovou chemoterapiou u dospelých.

Pooperačná nauzea a vracanie

Perorálna forma granisetronu má preukázaný profylaktický a liečebný účinok proti pooperačnej nauze a vracaniu u dospelých.

Farmakologické vlastnosti granisetronu

Boli hlásené neurotropné interakcie a interakcie s ďalšími liečivami prostredníctvom ich účinkov na cytochróm P450 (pozri časť 4.5).

Štúdie *in vitro* preukázali, že cytochróm P450 podskupiny 3A4 (zahrnutý do metabolizmu niektorých hlavných narkotických látok) nie je granisetronom nijako ovplyvnený. Hoci sa dokázalo, že ketokonazol inhibuje oxidáciu aromatického cyklu granisetronu *in vitro*, tento účinok sa nepovažuje za klinicky relevantný. Pri antagonistoch 5-HT₃ receptorov bolo síce zaznamenané predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4), no tento účinok sa vyskytuje s takou frekvenciou a v takom rozsahu, že to je u zdravých subjektov považované za klinicky bezvýznamné. Napriek tomu sa pri súbežne prebiehajúcej liečbe pacientov liekmi, o ktorých je známe že predlžujú QT interval, odporúča sledovať EKG a klinické abnormality (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pri perorálnom podaní je u dospelých lineárna až do 2,5-násobku odporúčanej dávky. Počas určovania dávky sa zistilo, že antiemetický účinok jednoznačne nekoreluje s veľkosťou podanej dávky ani s plazmatickou koncentráciou granisetronu.

Štvornásobným zvýšením začiatkovej profylaktickej dávky granisetronu nevznikol žiadny rozdiel, pokiaľ ide o podiel pacientov reagujúcich na liečbu alebo o trvanie príznakov.

Absorpcia

Absorpcia granisetronu je rýchla a úplná, aj keď biologická dostupnosť po perorálnom podaní je znížená približne na 60 % ako výsledok metabolizmu prvého prechodu pečeňou („first pass metabolism“). Biologická dostupnosť po perorálnom podaní nie je obvyčajne ovplyvnená jedlom.

Distribúcia

Granisetron je extenzívne distribuovaný s priemerným distribučným objemom približne 3 l/kg. Približne 65 % sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Granisetron sa metabolizuje hlavne v pečeni oxidáciou a následnou konjugáciou. Medzi hlavné zložky patria 7-OH-granisetron a jeho sulfát a konjugáty glykuronidu. Napriek tomu, že boli u 7-OH-granisetronu a indazol-N-demetyl-granisetronu pozorované antiemetické vlastnosti, je nepravdepodobné, že tieto významne prispievajú k farmakologickému účinku granisetronu u človeka. *In vitro* štúdie na pečňových mikrozómoch dokázali, že hlavná cesta metabolizmu granisetronu je inhibovaná ketokonazolom, čo naznačuje na metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450 podskupiny 3A (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Metabolizuje sa hlavne v pečeni. Močom sa vylučuje priemerne 12 % granisetronu v nezmenenej forme, kým vo forme metabolitov približne 47 %. Zvyšok sa vylučuje stolicou vo forme metabolitov. Priemerný plazmatický polčas u pacientov je približne deväť hodín, s veľkou variabilitou medzi pacientmi.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Zlyhanie funkcie obličiek

U pacientov s ťažkým zlyhaním obličiek sú farmakokinetické údaje po podaní jednorazovej intravenózne dávky obvykle podobné s údajmi získanými od zdravých subjektov.

Poruchy funkcie pečene

Celkový plazmatický klírens intravenózne dávky bol u pacientov s poruchou funkcie pečene spôsobenou nádorovým ochorením pečene asi polovičný v porovnaní s hodnotami získanými od pacientov bez poruchy funkcie pečene. Napriek tomu nie je potrebné dávkovanie nijako upravovať (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Tento liek sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim.

Starší pacienti

U starších jedincov sa farmakokinetické parametre po podaní jednorazových intravenózných dávok pohybovali v rovnakom rozmedzí ako u ostatných (mladších) jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka pri použití odporúčanej dávky. Avšak, ak sú podávané vyššie dávky a dlhodobo, nemožno riziko karcinogenity vylúčiť.

Štúdia na klonovaných ľudských srdcových iónových kanáloch preukázala, že granisetron má potenciál ovplyvniť srdcovú repolarizáciu prostredníctvom blokády HERG draslíkových kanálov. Pre granisetron bolo preukázané, že blokuje sodíkové aj draslíkové kanály, ktoré potenciálne ovplyvňujú depolarizáciu a repolarizáciu prostredníctvom predĺženia PR, QRS a QT intervalov. Tieto údaje pomohli objasniť molekulárny mechanizmus prostredníctvom ktorého sa objavia určité zmeny EKG (osobitne QT a QRS predĺženie) v súvislosti s touto triedou látok. Avšak neexistujú žiadne zmeny srdcovej frekvencie, krvného tlaku alebo odchýlky EKG. Ak sa objavia zmeny, zvyčajne nie sú signifikantné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza

mikrokryštalická celulóza
karboxymetylškrob A, sodná soľ
hypromelóza
stearát horečnatý

Filmový obal:

Opadry II 85F 18378 biela pozostávajúca z:
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie PVC (biely)/Al.

Veľkosť balenia: 5, 10 a 100 (10 x 10) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Private Limited Liability Company
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Rasetron 1 mg: 20/0388/09-S

Rasetron 2 mg: 20/0389/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júna 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. septembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026