

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Granegis 1 mg
Granegis 2 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Granegis 1 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg granisetronu vo forme granisetronium-chloridu.

Granegis 2 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg granisetronu vo forme granisetronium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 69,38 mg laktózy.

Každá 2 mg filmom obalená tableta obsahuje 138,76 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

1 mg tablety: trojuholníkové, biele, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „G1“ na jednej strane.

2 mg tablety: trojuholníkové, biele, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „G2“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Granegis filmom obalené tablety sú indikované dospelým pacientom na prevenciu a liečbu akútnej nauzey a vracania v súvislosti s chemoterapiou a rádioterapiou.

Granegis filmom obalené tablety sú indikované dospelým pacientom na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania 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. Prvú dávku Granegisu treba podať v priebehu 1 hodiny pred začatím liečby.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tabliet granisetronu u detí neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší ľudia a porucha funkcie obličiek

Pre užívanie granisetronu u starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú požadované žiadne osobitné bezpečnostné 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 jeho kinetiku, pričom nie je potrebná úprava dávkovania, má byť granisetron v tejto skupine pacientov užívaný opatrne (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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 tlmieť motilitu dolnej časti hrubého čreva, pacienti s prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po podaní granisetronu dôkladne sledovaní.

Ako u iných antagonistov 5-HT₃ receptorov, aj v prípade granisetronu boli hlásené prípady zmien 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 (napr. dolasetron, ondansetron) bola hlásená skrížená senzitivita.

Sérotonínový syndróm

V súvislosti s používaním antagonistov 5-HT₃ podávaných buď v monoterapii alebo väčšinou v kombinácii s ďalšími sérotonínergickými liekmi [vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (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, autonómnú nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky. Odporúča sa náležité pozorovanie pacientov z hľadiska symptómov podobných sérotonínovému syndrómu.

Pediatrická populácia

Pre odporúčenie podávania týchto tabliet deťom nie sú k dispozícii dostatočné klinické dôkazy.

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 tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ako u iných antagonistov 5-HT₃ receptorov, aj v prípade granisetronu boli hlásené prípady zmien EKG vrátane predĺženia QT intervalu. U pacientov, ktorí sú súbežne liečení liekmi predlžujúcimi QT interval a/alebo s arytmiou v anamnéze to však môže mať klinické následky (pozri časť 4.4).

V štúdiách na zdravých jedincoch sa nepreukázala žiadna interakcia medzi granisetrónom a benzodiazepínmi (lorazepamom), neuroleptikami (haloperidol) alebo liekmi na liečbu vredov (cimetidínom).

K viditeľným liekovým interakciám nedochádza ani medzi granisetrónom a emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

U pacientov podstupujúcich anestéziu sa nerobili žiadne zvláštne štúdie liekových interakcií.

Granisetrón sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní s:

Liekmi/opioidmi obsahujúcimi buprenorfin, pretože sa zvyšuje riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

Sérotonínergickými liekmi (napr. SSRI a SNRI): Po súbežnom použití antagonistov 5-HT₃ a ďalších sérotonínergických liekov (vrátane SSRI a SNRI) boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje týkajúce sa použitia granisetrónu počas gravidity. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu granisetrónu počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vylučovaní granisetrónu alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Ako preventívne opatrenie sa dojčenie počas liečby Granegisom neodporúča.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka zahŕňa nežiaduce reakcie a vychádza z klinických štúdií týkajúcich sa granisetrónu a ďalších 5-HT₃ antagonistov a z údajov po uvedení týchto liekov na trh.

Kategórie frekvencie 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: $< 1/10\,000$;

Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému	
<i>Menej časté</i>	Reakcie 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>Menej časté</i>	Vyrážka

*Vyskytlo sa s podobnou frekvenciou u pacientov dostávajúcich porovnávaciu liečbu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 duševného stavu, dysfunkcie autonómneho nervového systému a neuromuskulárnych abnormalít) pri súbežnom podávaní granisetronu s inými sérotonínergickými liekmi. Hlásili sa aj možné liekové interakcie medzi sérotonínergickými 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

Pre Granegis neexistuje špecifické antidotum. v prípade predávkovania sa má podať symptomatická liečba. Boli hlásené intravenózne podané dávky až do 38,5 mg granisetronu, pričom pacienti pociťovali mierne bolesti hlavy, ale žiadne ďalšie následky neboli pozorované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, Antagonisty sérotonínu (5HT₃).
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 *n.vagus*

v gastrointestinálnom trakte a chemorecepčné spúšťacie zóny (CTZ, *chemoreceptor trigger zones*) 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 *n.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 *n.vagus*, na ktorých sú lokalizované 5-HT₃ receptory. Uvoľnenie sérotonínu aktivuje neuróny *n.vagus* prostredníctvom 5-HT₃ receptorov, čo vedie okamžite k ťažkej emetogénnej odpovedi sprostredkovej prostredníctvom chemorecepčnej spúšťacej zóny v *area postrema*.

Mechanizmus účinku

Granisetrón je silné antiemetikum a vysoko selektívny antagonista receptorov 5- hydroxytryptamínu (5-HT₃). Rádioligandové väzbové štúdie dokázali, že granisetrón má zanedbateľnú afinitu k ostatným typom receptorov, vrátane väzbových miest receptorov 5-HT a dopamín D₂.

Nauzea a vracanie vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou

Perorálna forma granisetrónu má preukázaný profylaktický účinok proti nauzei a vracaniu vyvolaným protinádorovou chemoterapiou u dospelých.

Pooperačná nauzea a vracanie

Perorálna forma granisetrónu má preukázaný profylaktický a liečebný účinok proti pooperačnej nauzei a vracaniu u dospelých.

Farmakologické vlastnosti granisetrónu

Boli hlásené interakcie s neurotropmi a 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 granisetrónom nijako ovplyvnený. Hoci sa dokázalo, že ketokonazol inhibuje oxidáciu aromatického cyklu granisetrónu *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 granisetrónu.

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

Absorpcia

Absorpcia granisetrónu je rýchla a úplná, aj keď biologická dostupnosť po perorálnom užití je znížená približne na 60 % ako výsledok „*first pass*“ metabolizmu. Biologická dostupnosť po perorálnom užití nie je obyčajne ovplyvnená jedlom.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Granisetrón sa metabolizuje hlavne v pečeni oxidáciou a následnou konjugáciou. Medzi hlavné zložky patria 7-OH-granisetrón a jeho sulfát a konjugáty glykuronidu. Napriek tomu, že boli u 7-OH-granisetrónu a indazol-N-demetyl-granisetrónu pozorované antiemetické vlastnosti, je nepravdepodobné, že tieto významne prispievajú k farmakologickému účinku granisetrónu u človeka. *In vitro* štúdie na pečenečných mikrozómoch dokázali, že hlavná cesta metabolizmu granisetrónu 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 % granisetrónu 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 v osobitných skupinách 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 dávku nijako upravovať (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Tieto tablety sa neodporúča podávať deťom.

Starší ľudia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje z predklinických konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. Štúdie karcinogénneho potenciálu pri užití odporúčanej dávky pre človeka neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. Riziko karcinogenity však nemožno vylúčiť pri podávaní vyšších dávok a po dlhšiu dobu.

Štúdia na klonovaných ľudských srdcových iónových kanáloch ukázala, že granisetrón má potenciál ovplyvniť srdcovú repolarizáciu prostredníctvom blokady HERG draslíkových kanálov. Granisetrón ukázal, 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 objavujú 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 objavujú zmeny, zvyčajne sú bez klinickej významnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Bezvodá laktóza

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ karboxymetylškrobu A

Hypromelóza

Stearát horečnatý

Filmový obal:

Opadry II 85F 18378 biela zložená z:

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie PVC (biely)/Alu.

Veľkosť balenia: 5, 10 a 100 (10x10) 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.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Granegis 1 mg: 20/0314/09-S

Granegis 2 mg: 20/0315/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. februára 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026