

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Granisetron Lek 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg granisetrona (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 105,98 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele, okrogle tablete, z odtisom »GS2« na eni strani in brez na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Granisetron Lek je indicirano pri odraslih za preprečevanje in zdravljenje akutne navzee in bruhanja, ki sta posledici zdravljenja s kemoterapijo in radioterapijo.

Zdravilo Granisetron Lek je indicirano za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, ki sta posledici zdravljenja s kemoterapijo in radioterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

1 mg dvakrat na dan ali 2 mg enkrat na dan, do enega tedna po radioterapiji ali kemoterapiji. Prvi odmerek zdravila Granisetron Lek je treba vzeti 1 uro pred začetkom zdravljenja. Deksametazon je bil sočasno uporabljen v odmerku do 20 mg enkrat na dan.

Pri tem zdravilu niso vsi možni priporočeni odmerki, vendar so na voljo zdravila z manjšo jakostjo kot 2 mg.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost granisetron tablet pri otrocih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Starejši in ledvična okvara

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri starejših ali pri bolnikih z ledvično okvaro niso potrebni.

Jetrna okvara

Do sedaj ni dokazov o povečani pojavnosti neželenih dogodkov pri bolnikih z boleznijo jeter.

Na podlagi njegove kinetike, in ker prilagajanje odmerka ni potrebno, se mora pri tej skupini bolnikov granisetron uporabljati z zmerno previdnostjo (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Tablete se morajo pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 .

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker lahko granisetron zmanjša motiliteto spodnjega dela črevesja, je treba bolnike, ki imajo znake subakutne črevesne zapore, med jemanjem granisetrona nadzorovati.

Kot pri drugih 5-HT₃ antagonistih so pri granisetronu poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem QT intervala. Pri bolnikih z že obstoječimi aritmijami ali motnjami srčnega prevajanja lahko to privede do kliničnih posledic. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih s sočasnimi boleznimi srca, na kardiotoksični kemoterapiji in/ali s sočasno porušenim elektrolitskim ravnovesjem (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o navzkrižni preobčutljivosti med 5-HT₃ antagonistami (npr. dolasetron, ondansetron).

Pri uporabi antagonistov tipa 5-HT₃ so poročali o serotoninem sindromu. Ta se je pojavil predvsem v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) pa tudi pri samostojni uporabi. Zaradi možnega pojava simptomov, podobnih serotoninem sindromu, se svetuje ustrezno opazovanje bolnikov.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Serotoninemski sindrom

Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ samih, predvsem pa v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ter zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)), so poročali o serotoninemski sindromu. Priporočljivo je ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih serotoninemski sindromu.

Pediatrična populacija

Ni dovolj kliničnih podatkov, da bi se uporaba teh tablet priporočala pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tako kot pri drugih antagonistih 5-HT₃, so tudi pri granisetronu poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala. Pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z zdravili, ki podaljšajo interval QT in/ali so aritmogena, lahko privede do kliničnih posledic (glejte poglavje 4.4).

V študijah pri zdravih osebah ni bilo dokazov o kakršnem koli medsebojnem delovanju med granisetronom in benzodiazepini (lorazepam), nevroleptiki (haloperidol) ali antiulkusnimi zdravili (cimetidin). Dodatno, tudi med granisetronom in emetogenimi kemoterapevtiki za zdravljenje raka ni bilo kakšnih očitnih medsebojnih interakcij.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja pri anesteziranih bolnikih niso izvedli.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI): poročali so o serotoninskem sindromu pri sočasni uporabi antagonistov tipa 5-HT₃ in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI in SNRI) (glejte poglavje 4.4.).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi granisetrona pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi granisetrona med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, če se granisetron ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov se med zdravljenjem z granisetronom dojenja ne svetuje.

Plodnost

Granisetron ni imel škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Granisetron Lek nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka pri granisetronu sta glavobol in konstipacija, ki pa sta lahko prehodna. Pri granisetronu so poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Neželeni učinki v tabelarični obliki

Spodnja preglednica vsebuje seznam neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj in podatke iz obdobja trženja, ki so povezani z granisetronom in drugimi antagonisti 5-HT₃.

Razvrstitve pogostnosti so naslednje:

Zelo pogosti (≥ 1/10)

Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)

Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)

Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)

Zelo redki (< 1/10.000)

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije kot sta anafilaksija, koprivnica		
Psihiatrične motnje		nespečnost			
Bolezni živčevja	glavobol		ekstrapiramidne reakcije,		

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
			serotoninski sindrom		
Srčne bolezni			podaljšanje QT intervala		
Bolezni prebavil	konstipacija	driska			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih transaminaz*			
Bolezni kože in podkožja			kožni izpuščaj		

* Pojavili so se s podobno pogostostjo kot pri bolnikih s primerljivim zdravljenjem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tako kot pri drugih antagonistih 5-HT₃, so pri granisetronu poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT₃ so pri sočasni uporabi granisetrona in drugih serotoninergičnih zdravil poročali o primerih serotoninskega sindroma (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno disfunkcijo in živčno-mišičnimi nepravilnostmi) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za granisetron ni. V primeru prevelikega odmerka s tabletami je potrebno simptomatsko zdravljenje. Pri odmerkih do 38,5 mg granisetrona, danih kot enkratna injekcija, so poročali o blagem glavobolu, o drugih posledicah pa niso poročali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5HT₃).

Oznaka ATC: A04A A02

Nevrološki mehanizem, s serotoninom povzročena navzea in bruhanje

Serotonin je glavni nevrottransmitter, ki je odgovoren za emezo po kemoterapiji ali obsevanju. Receptorji za 5-HT₃ so na treh mestih: v vagusnih živčnih končičih v prebavilih ter v kemoreceptorskih sprožilnih conah, ki se nahajajo na območjih *area postrema* in *nucleus tractus solidarius centra* za bruhanje v možganskem deblu. Kemoreceptorske sprožilne cone so v kaudalnem delu četrtega možganskega prekata (*area postrema*). Ta struktura nima učinkovite krvno-možganske pregrade, zato zazna emetične učinkovine v sistemskem krvnem obtoku in cerebrospinalnem likvorju. Center za bruhanje se nahaja v medularnih strukturah možganskega debla. Večino impulzov dobiva iz kemoreceptorskih sprožilnih con, poleg impulzov iz črevesa, ki se prenašajo po vagusnih in simpatičnih živčnih vlaknih. Po izpostavitvi sevanju ali citotoksičnim snovem se serotonin (5-HT) sprosti iz enterokromafinskih celic sluznice tankega črevesja, ki so poleg vagusnih aferentnih nevronov, kjer se nahajajo receptorji 5-HT₃. Sproščeni serotonin aktivira nevrone vagusnega živca preko receptorjev 5-HT₃, kar obvezno vodi v močan emetični odgovor preko sprožilnega področja za kemoreceptor na območju *area postrema*.

Mehanizem delovanja

Granisetron je močan antiemetik in visoko selektiven antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT₃) receptorjev. Študije vezave z radioligandi so pokazale zanemarljivo afiniteto granisetrona za druge tipe receptorjev, vključno s 5-HT receptorji in za dopaminska vezavna mesta D₂.

S kemoterapijo in radioterapijo inducirana navzea in bruhanje

Za granisetron, dan peroralno, je bilo dokazano, da prepreči navzeo in bruhanje, ki sta posledici zdravljenja raka s kemoterapijo pri odraslih.

Pooperativna navzea in bruhanje

Za granisetron, dan peroralno, je bila dokazana učinkovitost pri preprečevanju in zdravljenju pooperativne navzee in bruhanja pri odraslih.

Farmakološke lastnosti granisetrona

Poročali so o medsebojnem delovanju z nevrotropnimi in drugimi zdravilnimi učinkovinami preko aktivacije citokroma P450 (glejte poglavje 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da granisetron ne spremeni aktivnosti citokroma P 450 podružine 3A4 (vpletenega v presnovo nekaterih glavnih narkotičnih snovi). Čeprav so *in vitro* dokazali, da ketokonazol zavira oksidacijo aromatskega obroča granisetrona, smatrajo, da te spremembe niso klinično pomembne.

Čeprav so pri antagonistih receptorjev tipa 5-HT₃ opazili podaljšanje QT intervala (glejte poglavje 4.4), je ta učinek takšnega pojava in razsežnosti, da ni klinično pomemben pri zdravih osebah. Kljub temu se priporoča spremljanje EKG in kliničnih nepravilnosti pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo QT interval (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika do 2,5-kratnega priporočenega odmerka pri odraslih, danega peroralno, je linearna. Iz obširnega programa določanja odmerka je razvidno, da antiemetični učinek ni neposredno povezan z danim odmerkom ali koncentracijo granisetrona v plazmi.

Štirikratno povečanje začetnega profilaktičnega odmerka granisetrona ni vplivalo na obseg bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje niti na trajanje nadzora simptomov.

Absorpcija

Granisetron se hitro in popolnoma absorbira, vendar je pri peroralnem zaužitju zaradi presnove prvega prehoda biološka uporabnost zmanjšana na 60 %. Hrana v splošnem ne vpliva na peroralno biološko uporabnost.

Porazdelitev

Granisetron se porazdeljuje v velikem obsegu, srednji volumen porazdelitve je približno 3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 65 %.

Biotransformacija

Granisetron se primarno presnavlja v jetrih z oksidacijo, ki ji sledi konjugacija. Glavne spojine so 7-hidroksigranisetron in njegov sulfat ter konjugat glukuronida. Čeprav so opazili antiemetične lastnosti 7-hidroksigranisetrona in indazolin N-demetilgranisetrona, je malo verjetno, da značilno prispevata k farmakološkem delovanju granisetrona pri človeku. V poskusih *in vitro* na jetrnih mikrosomih je ketokonazol zaviral glavno pot presnove granisetrona, kar nakazuje na presnovo, posredovano s citokromom P 450 poddružine 3A (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Izločanje v glavnem poteka prek jetrne presnove. S sečem se v povprečju izloči 12 % odmerka v nespremenjeni obliki, 47 % odmerka pa v obliki presnovkov. Preostanek odmerka se izloči v obliki presnovkov z blatom. Srednji razpolovni čas v plazmi bolnikov po peroralni ali intravenski uporabi je približno 9 ur, vendar se med posameznimi bolniki zelo razlikuje.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Ledvična odpoved

Pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo so po enkratnem intravenskem odmerku farmakokinetični parametri večinoma podobni kot pri zdravih osebah.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro, zaradi prisotnosti neoplazije jeter, je celokupni plazemski očistek intravenskega odmerka približno za polovico manjši v primerjavi z bolniki brez jetrne okvare. Kljub tej spremembi prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Uporaba teh tablet pri otrocih ni priporočljiva.

Starejši

Po enkratnem intravenskem odmerku so bili farmakokinetični parametri pri starejših v podobnih mejah kot pri mlajših osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Študije kancerogenosti niso pokazale nobenih posebnih tveganj za ljudi, kadar se uporablja v priporočenih odmerkih za človeka. Vendar, če ga dajemo v višjih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju, tveganja za kancerogenost ni mogoče izključiti.

Študija na kloniranem človeškem srčnem ionskem kanalu je pokazala, da granisetron lahko vpliva na srčno repolarizacijo preko blokade HERG (human *ether-à-go-go related gene*) kalijevih kanalov. Granisetron zavira tako natrijeve kot tudi kalijeve kanale, kar lahko vpliva na depolarizacijo in repolarizacijo preko podaljšanja PR-, QRS- in QT-intervalov. Ti podatki nam služijo kot pomoč za razlago molekularnih mehanizmov, pri katerih pride do EKG sprememb (predvsem podaljšanja QT- in QRS-intervalov) povezanih s to skupino zdravil. Vendar sprememb srčne frekvence, krvnega tlaka ali EKG-ja, niso zasledili. Če se te spremembe pojavijo, v splošnem niso klinično pomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat (E470b)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Granisetron Lek 2 mg filmsko obložene tablete
1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 ali 500 filmsko obloženih tablet
v neprozornih PVC/PVDC aluminijevih pretisnih omotih, ki so pakirani v škatle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00714/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 9. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 8. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 6. 2017

JAZMP-IB/014-20. 6. 2017