

## 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 prehltávajú 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 hrubého čreva, pacienti s prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po podaní granisetronu sledovaní.

Rovnako ako u iných antagonistov 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> receptorov (napr. dolasetron, ondansetron) bola hlásená skrížená senzitivita.

#### Sérotonínový syndróm

V súvislosti s používaním antagonistov 5-HT<sub>3</sub> 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 noradrenalínu (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI)] boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu. Odporúča sa náležité pozorovanie pacientov kvôli výskytu symptómov podobných sérotonínovému syndrómu.

#### Pediatrická populácia

Pre nedostatočné klinické dôkazy sa podávanie tohto lieku deťom a dospievajúcim 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-HT<sub>3</sub> 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 granisetrónom a benzodiazepínmi (lorazepamom), neuroleptikami (haloperidol) alebo liekmi na liečbu vredov (cimetidínom). K zjavným liekovým interakciám nedochádza ani medzi granisetrónom a emetogénnou protinádorovou chemoterapiou.

U pacientov podstupujúcich anestéziu sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie liekových interakcií.

#### Sérotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

Pri súbežnom použití antagonistov 5-HT<sub>3</sub> 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 granisetrónu 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 granisetrón podávať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

U potkanov nemal granisetrón 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 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 účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené počas klinických skúšaní s granisetrónom a ďalšími antagonistami 5-HT<sub>3</sub> 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 ( $< 1/10\ 000$ )

<b>Poruchy imunitného systému</b>	
<i>Menej časté</i>	reakcie z precitlivenosti, napr. anafylaxia, urtikária
<b>Psychické poruchy</b>	
<i>Časté</i>	insomnia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Veľmi časté</i>	bolesť hlavy
<i>Menej časté</i>	extrapyramídové reakcie sérotonínový syndróm (pozri tiež časti 4.4 a 4.5)

<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
<i>Menej časté</i>	predĺženie QT intervalu
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
<i>Veľmi časté</i>	zápcha
<i>Časté</i>	hnačka
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
<i>Časté</i>	zvýšené hladiny pečeňových transamináz*
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
<i>Časté</i>	vyrážka

\* Podobná frekvencia sa vyskytla u pacientov liečených porovnávacou liečbou

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Ako u iných antagonistov 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> antagonistoch, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (vrátane zmien mentálneho stavu, dysfunkcie autonómneho nervového systému a neuromuskulárnych abnormalít) pri súbežnom podávaní granisetronu s inými sérotonínergnými liekmi (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, antagonisti sérotonínu (5-HT<sub>3</sub>), ATC kód: A04AA02.

#### Neurologické mechanizmy, sérotonínom sprostredkovaná nauzea a vracanie

Sérotonín je hlavným neurotransmitterom, ktorý je zodpovedný za vracanie po chemoterapii alebo rádioterapii. 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> receptory. Uvoľnenie sérotonínu aktivuje neuróny *nervus vagus* prostredníctvom 5-HT<sub>3</sub> receptorov, čo vedie okamžite k ťažkej emetogénnej odpovedi sprostredkovanej prostredníctvom chemorecepčnej spúšťacej zóny v *area postrema*.

### Mechanizmus účinku

Granisetrón je silné antiemetikum a vysoko selektívny antagonist receptorov 5-hydroxytryptamínu (5-HT<sub>3</sub>). Rádioligandové väzbové štúdie dokázali, že granisetrón má zanedbateľnú afinitu k ostatným typom receptorov, vrátane väzbových miest receptorov 5-HT a dopamínu D<sub>2</sub>.

### *Nauzea a vracanie vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou*

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

### *Pooperačná nauzea a vracanie*

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

### Farmakologické vlastnosti granisetrónu

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 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-HT<sub>3</sub> 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 začiatkovej profylaktickej dávky granisetrónu nevznikol žiadny rozdiel, pokiaľ ide o podiel pacientov reagujúcich na liečbu alebo o trvanie príznakov.

### Absorpcia

Absorpcia granisetrónu 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 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 pečenevých 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 % 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 dospelým.

#### *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 významné.

## **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 REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
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**

10/2022