

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emegar 1 mg
Emegar 2 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Emegar 1 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg granisetronu (vo forme hydrochloridu).
Emegar 2 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg granisetronu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Emegar 1 mg: Každá tableta obsahuje 55,780 mg monohydrátu laktózy.
Emegar 2 mg: Každá tableta obsahuje 111,560 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Emegar 1 mg: Okrúhle, biele až takmer biele filmom obalené tablety označené "GS" na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Emegar 2 mg: Okrúhle, biele až takmer biele filmom obalené tablety označené "GS2" na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Emegar filmom obalené tablety sú indikované dospelým na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania v súvislosti s chemoterapiou a rádioterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka 1 mg dvakrát denne alebo 2 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa po rádioterapii alebo chemoterapii. Prvú dávku granisetronu je potrebné podať v priebehu 1 hodiny pred začatím liečby. Súčasne sa podával 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 ľudia a pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pre užívanie granisetronu u starších ľudí 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 granisetrón u tejto skupiny pacientov užívaný s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa prehltávajú celé a zapíjajú sa vodou.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže granisetrón môže tlmieť motilitu hrubého čreva, pacienti s prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie sa majú po podaní granisetrónu sledovať.

Ako u iných antagonistov 5-HT₃-receptorov, aj v prípade granisetrónu boli hlásené prípady zmien EKG vrátane predĺženia QT intervalu. U pacientov s už existujúcimi arytmiami alebo poruchami srdcového prevodu to môže mať klinické následky. Preto sa má dodržiavať zvýšená opatnosť 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. dolasetrón, ondansetrón) bola hlásená skrížená senzitivita.

Sérotonínový syndróm

Hlásili sa prípady sérotonínového syndrómu pri použití antagonistov 5-HT₃-receptorov, a to buď pri ich použití v monoterapii, ale väčšinou v kombinácii s ďalšími sérotonergnými liekmi (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI). Odporúča sa náležité sledovanie pacientov z dôvodu možného výskytu príznakov sérotonínového syndrómu.

Pediatrická populácia

Pre odporúčenie podávania tohto lieku deťom nie sú k dispozícii dostatočné klinické dôkazy.

Pomocné látky

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

Sérotonergné lieky (napr. SSRI a SNRI)

Prípady výskytu sérotonínového syndrómu sa hlásili po súbežnom podaní antagonistov 5-HT₃-receptorov s ďalšími sérotonergnými liekmi (vrátane SSRI a SNRI) (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje týkajúce sa použitia granisetronu počas gravidity. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Z preventívnych dôvodov sa odporúča vyhnúť sa užívaniu granisetronu počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Granisetron 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 používaní granisetronu boli hlásené zmeny EKG vrátane predĺženia QT intervalu (pozri časti 4.4. a 4.5).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka zahŕňa nežiaduce reakcie a vychádza z klinických skúšaní týkajúcich sa granisetronu a ďalších antagonistov 5-HT₃-receptorov 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 $< 1/10\,000$

Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Reakcie z precitlivenosti, napr. anafylaxia, urtikária
Psychické poruchy	
Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Extrapyramídové reakcie Sérotonínový syndróm (pozri tiež časti 4.4 a 4.5)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Predĺženie QT intervalu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Zápcha

Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Zvýšená hladina pečeňových transamináz*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Vyrážka

* Vyskytol sa s podobnou frekvenciou u pacientov dostávajúcich porovnávaciú liečbu.

Opis 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).

Ako u iných antagonistov 5-HT₃-receptorov, boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (vrátane zmien duševného stavu, autonómnej dysfunkcie a neuromuskulárnych abnormalít) po súbežnom použití granisetronu a ďalších sérotonergných liekov (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 granisetron neexistuje špecifické antidotum. V prípade predávkovania liekom sa má použiť symptomatická liečba. Boli hlásené dávky až do 38,5 mg granisetronu podané ako jednorazová injekcia. Pacienti pociťovali mierne bolesti 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 neurotransmiterom, ktorý je zodpovedný za vracanie po chemoterapii alebo rádioterapii. 5-HT₃-receptory sú lokalizované na troch miestach: zakončenia *nervus vagus* v gastrointestinálnom trakte a chemorecepčné spúšťacie zóny (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 *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 účinné antiemetikum. Je vysoko selektívnym antagonistom receptorov 5-hydroxytryptamínu (5-HT₃). Štúdie s rádioaktívne značenými molekulami preukázali, že granisetron má zanedbateľnú afinitu k ostatným typom receptorov, vrátane väzbových miest pre 5-HT a dopamín D₂.

Nauzea a vracanie vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou

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

Pooperačná nauzea a vracanie

Granisetron podávaný perorálne má preukázaný profylaktický a liečebný účinok proti pooperačnej nauzei a vracaniu u dospelých.

Farmakologické vlastnosti granisetronu

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

Štúdie *in vitro* preukázali, že cytochróm P450 podskupiny 3A4 (zúčastňujúci sa na metabolizme niektorých hlavných narkotických látok) nie je granisetronom nijako ovplyvnený. Dokázalo sa, že ketokonazol inhibuje oxidáciu aromatického cyklu granisetronu *in vitro*, tento účinok však nemá klinický význam.

Pri antagonistoch 5-HT₃-receptorov bolo zaznamenané predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4), ale tento účinok sa vyskytuje s takou frekvenciou a v takom rozsahu, že to je u zdravých osôb 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 trvanie príznakov.

Absorpcia

Absorpcia granisetronu 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 obvyčajne ovplyvnená jedlom.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Granisetron sa metabolizuje primárne v pečeni oxidáciou a následnou konjugáciou. Medzi hlavné zložky patria 7-OH-granisetron a jeho sulfát a konjugáty glukuronidu. 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 pečenných mikrozómoch dokázali, že hlavná cesta metabolizmu granisetronu je inhibovaná ketokonazolom, čo poukazuje na metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450 podskupiny 3A (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Eliminácia granisetronu sa uskutočňuje predovšetkým pečenným metabolizmom. 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 po perorálnom a intravenóznom podaní 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 osôb.

Poruchy funkcie pečene

Celkový plazmatický klírens po podaní intravenózne dávky bol u pacientov s poruchou funkcie pečene spôsobenou nádorovým ochorením obličiek približne 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 ľudí sa farmakokinetické parametre po podaní jednorazových intravenózných dávok pohybovali v rovnakom rozmedzí ako u mladších ľudí.

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.

Štúdie s klonovanými ľudskými srdcovými iónovými kanálmi preukázali, že granisetrón má potenciál ovplyvniť repolarizáciu prostredníctvom blokády draslíkových HERG kanálov. Bolo preukázané, že granisetrón má schopnosť blokovat' kanály sodíka a draslíka, ktoré potenciálne ovplyvňujú depolarizáciu a repolarizáciu prostredníctvom predĺženia PR, QRS a QT intervalov. Tieto údaje pomáhajú objasniť molekulárne mechanizmy, prostredníctvom ktorých sa prejavujú niektoré zmeny na EKG (najmä QT a QRS intervaly) súvisiace s touto skupinou liekov. Nedochádza však k žiadnej zmene srdcovej frekvencie, krvného tlaku ani EKG krivky. Ak sa objavia zmeny, nemajú obvykle klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
mikrokryštalická celulóza (E 460)
hypromelóza (E 464)
karboxymetylškrob, sodná soľ
stearát horečnatý (E 470b)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400
polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Matné PVC/PVDC blistre s hliníkovou fóliou balené v škatuľkách obsahujúce 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 a 500 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Emegar 1 mg: 20/0329/06-S
Emegar 2 mg: 20/0330/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. augusta 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022