

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Granegis, 1 mg, tabletki powlekane

Granegis, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg granisetronu (*Granisetronum*) w postaci granisetronu chlorowodoru.

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg granisetronu (*Granisetronum*) w postaci granisetronu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 69,38 mg laktozy;

każda tabletki powlekana 2 mg zawiera 138,76 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Granegis, 1 mg: trójkątne, białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem G1 po jednej stronie.

Granegis, 2 mg: trójkątne, białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem G2 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Granegis stosuje się u dorosłych w zapobieganiu i leczeniu ostrych nudności i wymiotów powiązanych z chemioterapią i radioterapią.

Granegis stosuje się u dorosłych w zapobieganiu opóźnionych nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 mg dwa razy na dobę lub 2 mg raz na dobę przez okres do jednego tygodnia po radioterapii lub chemioterapii. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Granegis należy przyjąć w ciągu 1 godziny przed rozpoczęciem leczenia.

Jednocześnie stosuje się deksametazon doustnie w dawkach do 20 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania granisetronu u dzieci.
Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie są konieczne szczególne środki ostrożności podczas stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma dotychczas dowodów na zwiększoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na kinetykę granisetronu, chociaż nie ma konieczności zmiany dawkowania, w tej grupie pacjentów należy stosować produkt leczniczy z zachowaniem pewnej ostrożności (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu granisetronu należy obserwować pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit, ponieważ granisetron może obniżyć zdolność perystaltyki dolnych odcinków jelita.

Tak jak dla innych selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃, także w przypadku granisetronu odnotowano zmiany w EKG włącznie z wydłużeniem odstępu QT. U pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami rytmu serca lub zaburzeniami przewodzenia w sercu może to powodować skutki kliniczne. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowaniu produktu u pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca, pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami kardiotoksycznymi i (lub) pacjentów z jednoczesnymi zaburzeniami dotyczącymi elektrolitów (patrz punkt 4.5).

Odnotowano nadwrażliwość krzyżową między antagonistami receptora 5-HT₃ (np. dolasetron, ondansetron).

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Brak jest wystarczającego doświadczenia klinicznego, aby zalecić podanie produktu leczniczego Granegis dzieciom.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tak jak dla innych selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃, również w przypadku granisetronu odnotowano zmiany w EKG, w tym wydłużenie odstępu QT. U pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) wywołują zaburzenia rytmu serca, może to powodować skutki kliniczne (patrz punkt 4.4).

W badaniach na osobach zdrowych nie obserwowano oznak interakcji pomiędzy granisetronem a benzodiazepinami (lorazepam), neuroleptykami (haloperydol) ani przeciwwrzodowymi produktami leczniczymi (cymetydyna). Nie obserwowano także interakcji między granisetronem a emetogenną chemioterapią przeciwnowotworową.

Nie przeprowadzono żadnych specyficznych badań dotyczących interakcji u pacjentów w znieczuleniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych, dotyczących zastosowania granisetronu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania granisetronu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy granisetron lub jego metabolity przenikają do mleka. Zapobiegawczo nie zaleca się karmienia piersią w okresie leczenia produktem leczniczym Granegis.

Płodność

Granisetron nie miał szkodliwego wpływu na zdolności rozrodcze i płodność szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Granegis nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane wywołane stosowaniem produktu Granegis to bóle głowy i zaparcia, które mogą być przejściowe. Odnotowano zmiany w EKG włącznie z wydłużeniem odstępu QT związane ze stosowaniem produktu Granegis (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela z listą działań niepożądanych związanych z produktem Granegis i innymi antagonistami receptora 5-HT₃ przedstawia dane uzyskane w badaniach klinicznych oraz w wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często $\geq 1/10$;

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często</i>	Reakcje nadwrażliwości np. w postaci anafilaksji, pokrzywki
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy
<i>Niezbyt często</i>	Reakcje pozapiramidowe
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często</i>	Wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	Zaparcia
<i>Często</i>	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często</i>	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często</i>	Wysypka

*Wystąpiła z podobną częstością u pacjentów przyjmujących leki porównawcze.

Opis wybranych działań niepożądanych

Tak jak dla innych selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃, również w przypadku granisetronu odnotowano zmiany w obrazie EKG włącznie z wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznej odtrutki dla produktu leczniczego Granegis. W przypadku przedawkowania, należy stosować leczenie objawowe. Odnotowano przypadki przedawkowania leku z podaniem dawki do 38,5 mg granisetronu w postaci pojedynczej dawki parenteralnej, wywołujące objawy łagodnych bólów głowy. Innych objawów nie zgłaszano.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego (5HT₃)

Kod ATC: A04AA02

Mechanizmy neurologiczne, nudności i wymioty wywołane aktywnością serotoniny

Serotonina jest głównym neurotransmiterem odpowiedzialnym za wywołanie wymiotów po chemioterapii lub radioterapii. Receptory 5-HT₃ występują w trzech miejscach: w przewodzie pokarmowym na zakończeniach nerwowych nerwu błędnego; w strefach chemoreceptorowych zlokalizowanych w polu najdalszym rdzenia przedłużonego (*area postrema*) oraz w jądrze pasma samotnego (*nucleus tractus solitarius*) ośrodka wymiotnego w pniu mózgu. Strefy chemoreceptorowe znajdują się w dnie komory IV (*area postrema*). Ta struktura nie posiada skutecznej bariery krew-mózg i wychwytuje środki przeciwwymiotne zarówno z układu krążenia jak i płynu mózgowo-rdzeniowego. Ośrodek wymiotny znajduje się w rdzeniowym tworze siatkowatym pnia mózgu. Główne sygnały otrzymuje on ze stref chemoreceptorowych, natomiast sygnały nerwu błędnego i układu współczulnego z jelita.

W następstwie ekspozycji na promieniowanie lub na substancje cytotoksyczne, z komórek enterochromafinowych błony śluzowej jelita cienkiego sąsiadujących z neuronami aferentnymi nerwu błędnego, na powierzchni których znajdują się receptory 5-HT₃, uwalnia się serotonina (5-HT). Uwolniona serotonina aktywuje neurony nerwu błędnego przez receptory 5-HT₃, co ostatecznie prowadzi do ostrej reakcji wymiotnej przy pośrednictwie strefy chemoreceptorowej w *area postrema*.

Mechanizm działania

Granisetron jest silnie działającym lekiem przeciwwymiotnym i wysoce selektywnym antagonistą receptorów 5-hydroksytryptaminy (5-HT₃). Badania wiązania radioligandów wykazały, że granisetron ma minimalne powinowactwo do innych rodzajów receptorów, w tym do miejsc wiązania 5-HT oraz dopaminy D₂.

Nudności i wymioty indukowane przez chemioterapię i radioterapię

Granisetron podawany doustnie zapobiegał nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworów u osób dorosłych.

Nudności i wymioty pooperacyjne

Granisetron podany doustnie wykazał skuteczność w działaniu zapobiegawczym i leczniczym pooperacyjnych nudności i wymiotów u osób dorosłych.

Właściwości farmakologiczne granisetronu

Odnotowano interakcje z substancjami neurotropowymi i innymi substancjami czynnymi poprzez aktywność z cytochromem P-450 (patrz punkt 4.5).

Badania *in vitro* wykazały, że podrodzina 3A4 cytochromu P-450 (biorąca udział w metabolizmie niektórych głównych środków odurzających) nie jest modyfikowana przez granisetron. Chociaż wykazano hamujące działanie ketokonazolu na oksydację pierścienia granisetronu *in vitro*, działania tego nie uważa się za klinicznie znaczące.

Mimo, że zaobserwowano wydłużenie odstępu QT związane ze stosowaniem antagonistów receptora

5-HT₃ (patrz punkt 4.4), częstość występowania i wielkość tego działania nie mają znaczenia klinicznego u osób zdrowych. Niemniej jednak zaleca się monitorowanie nieprawidłowości w EKG oraz wszelkich nieprawidłowości klinicznych podczas jednoczesnego leczenia pacjentów innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W zakresie do 2,5-krotnej wielkości zalecanych dawek, farmakokinetyka przy podaniu doustnym jest liniowa u pacjentów dorosłych. Z obszernego programu ustalania dawki wyraźnie wynika, że skuteczność przeciwwymiotna nie jest jednoznacznie skorelowana z podawanymi dawkami lub stężeniami granisetronu w osoczu.

Czterokrotne zwiększenie początkowej zapobiegawczej dawki granisetronu nie spowodowało różnicy w proporcji pacjentów odpowiadających na leczenie lub okresie zapobiegania objawom.

Wchłanianie

Granisetron wchłaniania się szybko i całkowicie, chociaż w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia dostępność biologiczna po podaniu doustnym zmniejsza się o 60%. Pokarm nie ma na ogół wpływu na dostępność biologiczną po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Granisetron jest szeroko dystrybuowany, ze średnią objętością dystrybucji wynoszącą około 3 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 65%.

Metabolizm

Granisetron jest metabolizowany głównie w wątrobie przez utlenianie, po którym następuje sprzężanie. Głównymi związkami są 7-OH-granisetron, jego siarczan i koniugaty glukuronidowe. Chociaż w przypadku 7-OH-granisetronu i indazolino-N-demetylogranisetronu obserwowano właściwości przeciwwymiotne, istnieje małe prawdopodobieństwo, aby przyczyniły się one znacząco do zmiany parametrów działania farmakologicznego granisetronu u człowieka.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby wykazały, że główny szlak metaboliczny granisetronu jest hamowany przez ketokonazol, co wskazuje, że w metabolizmie pośredniczy izoenzym 3A cytochromu P-450 (patrz punkt 4.5).

Wydalenie

Klirens następuje głównie na drodze metabolizmu wątrobowego. Ilość granisetronu wydalanego w moczu w postaci niezmienionej wynosi średnio 12% dawki, natomiast stężenie jego metabolitów sięga około 47% dawki. Pozostała część dawki wydalana jest w kale w postaci metabolitów. Średni okres półtrwania w osoczu u pacjentów po podaniu doustnym lub dożylnym wynosi około 9 godzin, przy szerokiej zmienności międzyosobniczej.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dane wskazują, że parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki dożylniej są na ogół podobne do parametrów farmakokinetycznych u osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi procesem nowotworowym, zwiększenie całkowitego klirensu osocza po podaniu dawki dożylniej było mniejsze w przybliżeniu o połowę, w porównaniu z pacjentami bez niewydolności wątroby. Mimo tych zmian nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Granegis u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, po podaniu pojedynczych dawek dożylnych parametry farmakokinetyczne mieściły się w zakresie stwierdzanym u pacjentów z innych grup wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania działania rakotwórczego z zastosowaniem zalecanych dawek produktu nie wykazały zagrożenia dla ludzi. Jednak nie można całkowicie wykluczyć ryzyka wystąpienia działania rakotwórczego podczas stosowania przez długi okres dawek większych niż zalecane.

Badanie na namnożonych kanałach jonowych kardiomiocytów wykazuje, że granisetron może wpływać na repolaryzację kardiomiocytów poprzez blokowanie kanałów potasowych HERG. Granisetron wykazuje zdolność do blokowania obydwu kanałów sodowych i potasowych, co może wpłynąć zarówno na depolaryzację jak i repolaryzację poprzez wydłużenie odstępów PR, QRS oraz QT. Te informacje pomagają wyjaśnić molekularny mechanizm zmian występujących w zapisie EKG (zwłaszcza wydłużenia odcinków QT oraz QRS), powodowanych przez tę grupę środków. Nie zmienia się jednak częstość rytmu serca, ciśnienie krwi ani zapis EKG. Nawet, jeśli zmiany wystąpią, zwykle nie mają znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry II 85F 18378 white o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 5, 10 i 100 (10 x10) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC

H-1106 Budapeszt Keresztúri út 30-38.

Węgry

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Granegis 1 mg: pozwolenie nr 16094

Granegis 2 mg: pozwolenie nr 16095

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

16.10.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**