

13.03.09

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Granegis® 1 mg film-coated tablets  
Granegis® 2 mg film-coated tablets  
Granisetron

Гранегис 1 mg филмирани таблетки  
Гранегис 2 mg филмирани таблетки  
Гранисетрон

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg гранисетрон (granisetron), под формата на гранисетрон хидрохлорид (granisetron hydrochloride).

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg гранисетрон (granisetron), под формата на гранисетрон хидрохлорид (granisetron hydrochloride).

Помощни вещества: лактоза (69,38 mg за всяка филмирана таблетка от 1 mg), (138,76 mg за всяка филмирана таблетка от 2 mg).

Помощни вещества: За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Описание:

Таблетки от 1 mg: триъгълни, бели, биконвексни, филмирани таблетки, маркирани с „G1” от едната страна.

Таблетки от 2 mg: триъгълни, бели, биконвексни, филмирани таблетки, маркирани с „G2” от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Granisetron таблетки се използват за предотвратяване на силно изразено гадене и повръщане, причинени от цитостатична терапия (химиотерапия и лъчетерапия), като се прилагат в деня на лечението.



#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца на възраст над 12 години с тегло над 50 kg:

Дозата на Granegis филмирани таблетки е една таблетка от 1 mg два пъти на ден или една таблетка от 2 mg веднъж дневно, която трябва да бъде приета в деня на прилагането на цитостатичната терапия.

(Първата) доза(та) трябва да се приложи малко преди (в рамките на един час преди) началото на цитостатичната терапия.

Тъй като не е възможно да се прилага доза Granegis филмирани таблетки по-малка от 1 mg, таблетките не са подходящи за деца с тегло под 50 kg, или под 12 годишна възраст.

Granisetron в комбинация с кортикостероиди:

Ефикасността на granisetron се увеличава при интравенозно приложение на кортикостероиди. Например, 8-20 mg дексаметазон преди началото на прилагането на цитостатичното лечение, или 250 mg метилпреднизолон преди започването и след прилагането на цитостатичната терапия.

Максимална доза и продължителност на лечението:

Максималната перорална доза, която трябва да се дава на пациентите е 9 mg дневно. Правени са клинични опити с пациенти, на които са давани общо 28 mg за 14 дни.

Специални групи пациенти:

Пациенти в старческа възраст:

Същата доза, както при възрастни (виж т. 5.2).

Пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция:

Същата доза, както при възрастни (виж т. 5.2).

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към granisetron, асоциирани субстанции или някое от помощните вещества (виж т. 6.1).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като granisetron може да потисне моториката на червата, пациенти със симптоми на (суб-)акутна интестинална обструкция, трябва да бъдат внимателно проследявани при приложението на granisetron. Не се изискват специални предпазни мерки при пациенти в старческа възраст или при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция. Въпреки че досега не е била наблюдавана повишена честота на поява на нежелани лекарствени реакции при пациенти с чернодробни увреждания, трябва да се подхожда с повишено внимание при използване на granisetron при тези пациенти, имайки предвид фармакокинетиката на лекарството.



5-HT<sub>3</sub> антагонистите, такива като granisetron, могат да бъдат свързани с поява на аритмии или ЕКГ аномалии. Това потенциално може да има клинично значение при пациенти с предварително съществуващи аритмии или сърдечни проводни нарушения или при пациенти, които са на лечение с антиаритмични лекарства или бета-блокери.

Препоръчва се повишено внимание при употреба от деца, тъй като клиничният опит е ограничен. Granegis не трябва да се дава на деца на възраст по-малки от 2 години.

Съдържа лактоза: Пациенти с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания при животни показват, че granisetron нито стимулира, нито инхибира цитохром P450 ензимната система.

Тъй като granisetron се метаболизира от чернодробния цитохром P-450, ензими метаболизиращи лекарства, активаторите или инхибиторите на тези ензими могат да променят клирънса и следователно полуживота на granisetron.

При хора, чернодробната ензимна индукция от phenobarbital води до увеличаване на общия плазмен клирънс (около 25 %) след интравенозно приложение на granisetron.

До момента не са наблюдавани никакви признаци на взаимодействие между granisetron и лекарствени продукти, които често се предписват при антиеметична терапия, такива като бензодиазепини, невролептици и лекарства за пептични показания. Също това, не е наблюдавано взаимодействие между granisetron и еметогенни цитостатични терапии.

*In vitro* проучвания показват, че ketoconazole може да инхибира метаболизма на granisetron посредством цитохром P450 3A изоензимното семейството. Клиничното значение на този факт не е известно.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма данни за употребата на granisetron при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко опасно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Granisetron не трябва да се използва при бременни жени, освен ако не е строго показан.



### Кърмене

Няма данни относно отделянето на granisetron в майчиното мляко. Следователно, кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението.

### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателства при здрави хора след интравенозно приложение на granisetron (до 200 микрограма/kg) за клинично значим ефект върху ЕЕГ в покой или върху резултатите от психометричните тестове. Не са известни данни за ефекта на granisetron върху способността за шофиране. В клинични проучвания извънредни случаи на сънливост са били съобщени, но не е доказана причинна връзка с употребата на granisetron.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

|   |   |
|---|---|
| <b>Психични нарушения</b><br>Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни)   | Анорексия   |
| <b>Нарушения на нервната система</b><br>Много чести (>1/10)<br><br>Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни)                       | Главоболие<br><br>Кома, екстрапирамидални нарушения   |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b><br>Много чести (>1/10)<br><br>Чести (>1/100 и <1/10)   | Гадене, запек<br><br>Намален апетит, диария, повръщане, абдоминална болка                           |
| <b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</b><br>Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни)  | Обрив   |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b><br>Чести (>1/100 и <1/10)<br><br>Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни) | Астения, болка, температура<br><br>Анафилаксия, примаяване, припадъци, замаяност, безсъние, възбуда |
| <b>Сърдечни нарушения</b><br>Редки ( $\geq 1/10\ 000$ и <1/1 000)   | Аритмия, гръдна болка   |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b><br>Редки ( $\geq 1/10\ 000$ и <1/1 000)   | Абнормна чернодробна функция, повишени нива на трансаминазите                                       |



## 4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот.

В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение.

Не са известни случаи на предозиране с granisetron.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: серотонин (5-НТ<sub>3</sub>) антагонист.

АТС код: A04A A02

Granisetron е мощен антиеметичен и високо селективен антагонист на 5-hydroxytryptamine (5-НТ<sub>3</sub>) рецепторите. Фармакологични проучвания са показали, че granisetron е ефективен срещу гадене и повръщане, причинени от цитостатично лечение. Проучвания със свързване на радиолиганди са показали, че granisetron притежава незначителен афинитет към други видове рецептори, включително към свързващите места на 5-НТ<sub>1</sub>, 5-НТ<sub>2</sub>, 5-НТ<sub>4</sub> и допаминовете D<sub>2</sub>.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция:

Абсорбцията на granisetron е бърза и пълна. Максимална плазмена концентрация се наблюдава след около 2 часа. Бионаличността е намалена на около 60 %, в резултат на "first pass" метаболизма. Бионаличността обикновено не се повлиява от храната. Фармакокинетиката на granisetron остава линейна при перорални дози до 2,5 пъти над препоръчаната терапевтична доза.

#### Разпределение:

Granisetron се разпространява със среден обем на разпределение около 3 l/kg; свързването с плазмените протеини е приблизително 65 %. Средният плазмен клирънс при пациенти е около 27 l/час, а средният плазмен полуживот е около 9 часа, с широка вариабилност между отделните изследвани лица. Плазмената концентрация на granisetron не е ясно свързана с антиеметичната ефикасност. Клинична полза може да бъде намерена, дори когато granisetron не се открива в плазмата.

#### Метаболизъм:

Пътищата на биотрансформация включват N-деметиране и оксидиране на ароматния пръстен, последвано от конюгиране.



### Елиминиране:

Елиминирането на granisetron се извършва предимно чрез метаболизма. Екскрецията с урината на непроменен granisetron е средно 12 % от дозата. Екскрецията с урината на метаболитите, възлиза на около 47 % от дозата, като остатъкът се екскретира в изпражненията като метаболити.

### Фармакокинетика при специалните групи пациенти:

При пациенти в старческа възраст след еднократно интравенозно приложение фармакокинетичните параметри са в границите, намерени при по-млади лица. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, проучванията са показали, че фармакокинетичните параметри след еднократна интравенозна доза обикновено са подобни на тези при здрави индивиди.

При пациенти с чернодробно увреждане, дължащо се на засягане на черния дроб от неопластния процес, общият плазмен клирънс на интравенозна доза е приблизително намален наполовина в сравнение с пациентите без чернодробно увреждане. Въпреки това, не е необходима корекция на дозата. Когато обемът на разпределение и общият клирънс са изчислени спрямо телесното тегло, фармакокинетиката на granisetron след единична интравенозна доза е сходна при деца и възрастни пациенти с рак.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно приложение, канцерогенност, репродуктивна токсичност и генотоксичност.

Едно проучване с клонирани човешки сърдечни йонни канали показва, че granisetron притежава потенциал да повлияе сърдечната реполаризация чрез блокада на HERG калиевите канали. Доказано е, че granisetron блокира, както натриевите, така и калиевите канали, което потенциално засяга и деполяризацията и реполаризацията чрез удължаване на PR, QRS и QT интервалите. Тези данни помагат да се изяснят молекулните механизми, при които настъпват някои ЕКГ промени (особено QT и QRS удължаване) свързани с този клас агенти. Въпреки това, няма промяна в сърдечната честота, кръвното налягане и ЕКГ. Ако настъпят промени, те като цяло са без клинично значение.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката:

Лактоза, безводна

Целулоза микрочестална

Натриев нишестен гликолат (Тип А)



Хипромелоза  
Магнезиев стеарат

Филмираща обвивка:

Орадру II 85F 18378 бял, състоящ се от:  
Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпази от светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка PVC (бял)/алуминий.

Брой в окончателна опаковка: 5, 10 и 100 (10x10) филмирани таблетки.

Не всички опаковки ще бъдат пускани на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**EGIS Pharmaceuticals PLC**  
**1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.**  
**УНГАРИЯ**



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Януари 2009 г.

