

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20050108/09</u>
Разрешение № <u>20231-2</u> / <u>20.11.2012</u>
Составление №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Гранегис 1 mg филмирани таблетки
Гранегис 2 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка от 1 mg съдържа 69,38 mg лактоза

Всяка филмирана таблетка от 2 mg съдържа 138,76 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Описание:

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

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гранегис филмирани таблетки са показани при възрастни пациенти за предотвратяване на силно изразено гадене и повръщане, причинени от химиотерапия и лъчелечение.

Гранегис филмирани таблетки са показани при възрастни пациенти за предотвратяване на забавено гадене и повръщане, причинени от химиотерапия и лъчелечение.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

1 mg два пъти на ден или 2 mg веднъж дневно в продължение на не повече от една седмица след прилагането на лъчелечението или химиотерапията. Първата доза Гранегис трябва да се приложи в рамките на 1 час преди началото на терапията.

Дексаметазон е прилаган едновременно при дози до 20 mg веднъж дневно, перорално.

Максимална доза на лечението:

Максималната перорална доза, която трябва да се дава на пациентите, е 9 mg дневно.

Педиатрична популация

Все още не са установени безопасността и ефикасността на гранизетрон таблетки при деца. Липсват данни.

Старческа възраст и бъбречно увреждане:

Няма специални изисквания за употребата на този лекарствен продукт при пациенти в старческа възраст или при такива с увредена бъбречна или чернодробна функция.

Пациенти с увредена чернодробна функция

Досега няма данни за повишена честота на нежелани събития при пациенти с нарушена чернодробна функция. Имайки предвид неговата кинетика, въпреки че не се налага корекция на дозата, гранизетрон трябва да се използва с повишено внимание при тази група пациенти (вж. т.5.2).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (вж. т. 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като гранизетрон може да потисне моториката на червата, пациенти със симптоми на субакутна интестинална обструкция, трябва да бъдат внимателно проследявани при приложението на гранизетрон.

Както при други антагонисти на 5-HT₃, при употреба на гранизетрон има съобщения за промени в ЕКГ, включително удължаване на QT интервала. Това потенциално може да има клинични последици при пациенти със съществуваща аритмия или сърдечни проводни нарушения. Поради това е необходимо повишено внимание при пациенти със съществуващо сърдечно заболяване, на кардиотоксична химиотерапия и/или със съпътстващи електролитни нарушения (вж. т.4.5).



Има съобщения за кръстосана чувствителност между антагонисти на 5-HT₃ (напр. доласетрон, ондансетрон).

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

Педиатрична популация

Няма достатъчно клинични данни, за да се препоръча употребата на тези таблетки при деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Както и при други антагонисти на 5-HT₃, има съобщения за промени в ЕКГ, включително удължаване на QT интервала, при употребата на гранизетрон. Това може да доведе до клинични последици при пациенти, едновременно лекувани с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и/или имат аритмогенно действие (вж. т.4.4).

От изпитванията, проведени при здрави доброволци няма данни за взаимодействие между гранизетрон и бензодиазепини (лоразепам), невролептици (халоперидол) или лекарства за лечение на язва (циметидин). Също така, не е наблюдавано лекарствено взаимодействие между гранизетрон и еметогенна противоракова химиотерапия.

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията при анестезирани пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употребата на гранизетрон при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко опасно въздействие върху бременността (вж. т.5.3). Като предпазна мярка, се препоръчва употребата на гранизетрон да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Няма данни относно отделянето на гранизетрон или негови метаболити в майчиното мляко. Като предпазна мярка, не би трябвало да се препоръчва кърмене по време на лечението с Гранегис

Фертилитет



Гранизетрон няма вредни ефекти върху репродуктивната функция или фертилитета при плъхове

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гранегис не повлиява или повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции за Гранегис са главоболие и запек, които могат да са временни. Съобщавани са и изменения в ЕКГ, включително удължаване на QT интервала (вж. т. 4.4 и т. 4.5).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следната таблица с изброени нежелани реакции се основава на данните от клиничните изпитвания и постмаркетинговия период, свързани с Гранегис и с други 5-HT₂ антагонисти.

Категориите за честота са както следва:

Много чести $\geq 1/10$;

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Нарушения на имунната система	
<i>Нечести</i>	Реакции на свръхчувствителност, напр. анафилаксия, уртикария
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Безсъние
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	Главоболие
<i>Нечести</i>	Екстрапирамидни реакции
Сърдечни нарушения	
<i>Нечести</i>	Удължаване на QT интервала
Соматно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Запек



Чести	Диария
Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни трансаминази*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Обрив

* Наблюдавани са със сходна честота при пациенти, приемащи лечение за сравнение

Описание на избрани нежелани реакции

Както и при други антагонисти на 5-НТ₃, при употребата на гранизетрон са съобщавани промени в ЕКГ, включително удължаване на QT интервала (вж. т.4.4 и 4.5).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за Гранегис. В случай на предозиране с таблетките, трябва да се приложи симптоматично лечение. Има съобщения, че дози до 38,5 mg от гранисетрон, приложени като еднократна инжекция, предизвикват симптоми на леко главоболие, без други последствия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

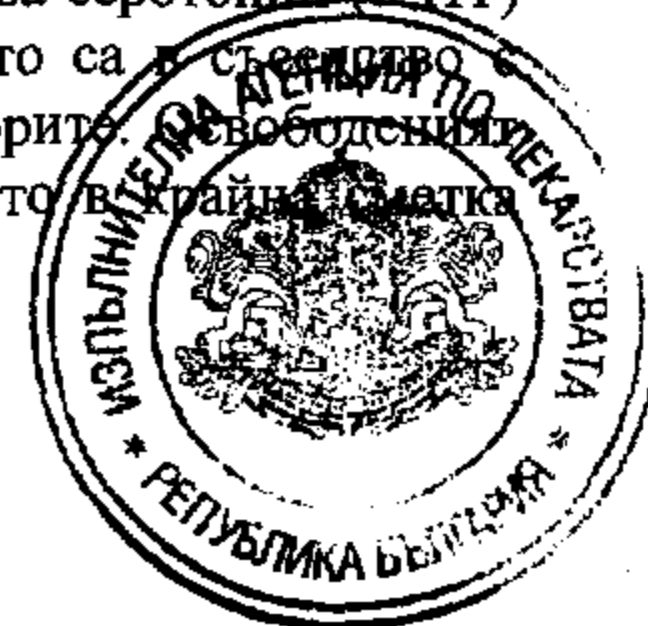
Фармакотерапевтична група: Антиеметици и лекарства против гадене, серотонинови (5-НТ₃)-антагонисти.

АТС код: A04A A02

Неврологични механизми, серотонин-медирано гадене и повръщане

Серотонинът е основният невромедиатор, отговорен за повръщането след химио- и лъчетерапия. 5-НТ₃ рецепторите са разположени на три места: вагусовите нервни терминали в стомашно-чревния тракт и химиорецепторните тригерни зони, локализирани в *area postrema* и *nucleus tractus solidarius* на центъра за повръщане в мозъчния ствол. Химиорецепторните тригерни зони са разположени в каудалния край на четвъртото стомахче (*area postrema*). В тази структура няма ефективна кръвно-мозъчна бариера и тя открива еметични агенти, както от системното кръвообращение, така и в цереброспиналната течност. Центърът за повръщане е разположен в медуларните структури на мозъчния ствол. Той получава основните входящи сигнали от химиорецепторните тригерни зони и вагуса и симпатикуса в червата

След експозиция на лъчение или цитотоксични вещества се освобождава серотонин (5-НТ) от ентерохромафиновите клетки в лигавицата на тънките черва, които са в съседство с вагусовите аферентни неврони, където са локализирани 5-НТ₃ рецепторите. Освободеният серотонин активира вагусовите неврони чрез 5-НТ₃ рецепторите, което в крайна сметка



води до тежък еметичен отговор, медиран чрез химиорецепторната тригерна зона в *area postrema*.

Механизъм на действие

Гранизетрон е мощен антиеметичен и високо селективен антагонист на 5-хидрокситриптамин (5-НТ₃) рецепторите. Проучвания със свързване на радиолиганди са показали, че гранизетрон притежава незначителен афинитет към други видове рецептори, включително към свързващите места на 5-НТ и допаминовите D₂.

Гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия и лъчелечение

Приложен перорално, гранизетрон действа профилактично за премахване на гаденето и повръщането, предизвикани от химиотерапия при възрастни.

Постоперативно гадене и повръщане

Доказано е, че перорално приложен, гранизетрон е ефективен за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при възрастни.

Фармакологични свойства на гранизетрон

Съобщава се за взаимодействие с невротропни и други активни вещества посредством активността му върху цитохром Р 450 (вж. т. 4.5).

Изпитвания *in-vitro* показват, че цитохром Р450 подсемейство 3А4 (участващо в метаболизма на някои основни наркотични средства) не се изменя от гранизетрон. Въпреки че е доказано, че кетоназол инхибира оксидирането на пръстена на гранизетрон *in vitro*, това действие не се счита за клинично значимо.

Въпреки че е наблюдавано удължаване на QT при приложение на 5 НТ₃ рецепторни антагонисти (вж. т. 4.4), този ефект е с такава честота и величина, че няма клинична значимост при нормални лица. Въпреки това е препоръчително да се проследяват ЕКГ и клиничните отклонения, когато пациентите се лекуват едновременно с лекарства, за които е известно, че удължават QT (вж. т. 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката при перорално приложение е линейна при до 2,5 пъти от препоръчаната доза при възрастни. От обширната програма за определяне на дозата е ясно, че антиеметичната активност не корелира категорично нито с приложената доза, нито с плазмената концентрация на гранизетрон.

Четирикратно увеличение на началната профилактична доза гранизетрон не е довела до разлика по отношение на процента пациенти, повлияващи се от лечението, или на продължителността на контрол на симптомите.

Абсорбция:



Абсорбцията на гранизетрон е бърза и пълна, макар оралната бионаличност да е намалена на около 60 % в резултат на метаболизма при първо преминаване. Оралната бионаличност обикновено не се повлиява от храната.

Разпределение:

Гранизетрон се разпространява екстензивно със среден обем на разпределение около 3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е приблизително 65 %.

Биотрансформация

Гранизетрон се метаболизира предимно в черния дроб чрез оксидиране, последвано от конюгиране. Основните съединения са 7-ОН-гранизетрон и неговите сулфатни и глюкуронидни конюгати. Въпреки че са наблюдавани антиеметични свойства при 7-ОН-гранизетрон и индазолин N-деметил гранизетрон, малко е вероятно те да допринасят значимо за фармакологичната активност на гранизетрон при хора.

Проучвания in-vitro на чернодробни микrozоми показват, че основният път на метаболизъм на гранизетрон се инхибира от кетоконазол, което говори за метаболизъм, медиран от цитохром P-450 подсемейство 3A (вж. т.4.5).

Елиминиране:

Елиминирането на гранизетрон се извършва предимно чрез чернодробния метаболизъм. Екскрецията с урината на непроменен гранизетрон е средно 12 % от дозата, докато екскрецията с урината на метаболитите възлиза на около 47 % от дозата, като остатъкът се екскретира в изпражненията като метаболити. Средният плазмен полуживот при пациенти е приблизително 9 часа, с голяма интериндивидуална вариабилност.

Фармакокинетика при специалните групи пациенти:

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност данните показват, че фармакокинетичните показатели след еднократна интравенозна доза обикновено са подобни на тези при здрави лица.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане, дължащо се на засягане на черния дроб от неопластичен процес, общият плазмен клирънс след интравенозно приложение е бил приблизително наполовина в сравнение с пациенти без засягане на черния дроб. Въпреки тези промени, не е необходимо коригиране на дозата (вж. т.4.2).

Педиатрична популация

Тези таблетки не се препоръчват за употреба при деца.

Пациенти в старческа възраст

При лица в старческа възраст след еднократно интравенозно приложение фармакокинетичните показатели са били в границите, установени при по-млади лица.



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. Проучванията за канцерогенност не показват специален риск за хората, когато се прилага в препоръчителните за човека дози. Когато обаче се прилага в по-високи дози и за продължителен период от време, не може да се изключи риск от канцерогенност. Едно проучване с клонирани човешки сърдечни йонни канали показва, че гранизетрон притежава потенциал да повлияе сърдечната реполаризация чрез блокада на HERG калиевите канали. Доказано е, че гранизетрон 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 удължаване на QT и QRS) 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 микрокристална
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпази от светлина.



6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка PVC (бял)/алуминий.

Видове опаковки: 5, 10 и 100 (10 x 10) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090108/13.03.2009
20090109/13.03.2009

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

13.03.2009 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври, 2011 г.

