

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Имя на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090107
Разрешение №	72591 05-08-2026
BG/MA/MP -	
Обработка №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Расетрон 2 mg филмирани таблетки
Rasetron 2 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg гранисетрон (granisetron), като хидрохлорид.

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, триъгълни, биконвексни таблетки, с диаметър 8,7 x 8,4 mm, маркирани с G2 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Расетрон филмирани таблетки са показани при възрастни за профилактика и лечение на остро гадене и повръщане, свързани с химиотерапия и лъчетерапия.

Расетрон филмирани таблетки са показани при възрастни за профилактика на късно гадене и повръщане, свързани с химиотерапия и лъчелечение.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Възрастни

По 1 mg два пъти дневно или 2 mg еднократно дневно до една седмица след химиотерапията или лъчелечението. Първата доза гранисетрон трябва да се приложи до един час преди началото на терапията.

Едновременно може да се прилага перорално дексаметазон в дози до 20 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на гранисетрон таблетки при деца не са установени. Няма налични данни.

Старческа възраст и бъбречно увреждане

Няма специални предпазни мерки, необходими при употребата му при пациенти в старческа възраст или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Чернодробно увреждане

До този момент не съществуват доказателства за повишена честота на нежелани реакции при пациенти с чернодробни нарушения. Фармакокинетичните данни на гранисетрон показват, че не е необходимо коригиране на дозата; при тази група пациенти гранисетрон трябва да се използва в определените дози, но с повишено внимание (вж. точка 5.2).



Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели, с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към гранисетрон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като гранисетрон може да понижи мотилитета на долния чревен тракт, пациенти със симптоми на подостра чревна непроходимост трябва да се наблюдават внимателно след приложението му.

Както и за другите 5-HT₃ антагонисти, така и с гранисетрон има съобщения за ЕКГ промени, включително удължаване на QT-интервала. При пациенти с установени аритмии или нарушения на сърдечната проводимост това може да доведе до клинични последствия. Поради това е необходимо повишено внимание при пациенти със съпътстващи сърдечни заболявания, пациенти провеждащи кардиотоксична химиотерапия и/или със съпътстващи електролитни нарушения (вж. точка 4.5).

Съществуват съобщения за кръстосана чувствителност между 5-HT₃ антагонисти (напр. доласетрон, ондасетрон).

Серотонинов синдром

Има съобщения за серотонинов синдром, когато 5-HT₃ антагонисти се прилагат както самостоятелно, но най-вече в комбинация с други серотонинергични лекарства (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI)). Съпътстващото приложение на гранисетрон и лекарствени продукти, съдържащи бупренорфин/опиоиди, може също да доведе до серотонинов синдром. Симптомите на серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, могат да включват промени в психичния статус, вегетативна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. Препоръчва се подходящо наблюдение на пациентите със симптоми, подобни на серотонинов синдром.

Педиатрична популация

Няма достатъчно клинични данни, за да се препоръча прилагането на таблетките при деца.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както и за другите 5-HT₃ антагонисти, така и с гранисетрон са съобщавани случаи на ЕКГ промени, включително удължаване на QT интервала. При пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и/или които са аритмогенни, това може да доведе до клинични последствия (вж. точка 4.4).

В проучвания при здрави лица, няма данни за взаимодействия между гранисетрон и бензодиазепини (лоразепам), невролептици (халоперидол) или противоязвени лекарствени продукти (циметидин). Освен това, гранисетрон не показва видимо взаимодействие с еметогенни противоканцерозни химиотерапевтици.

Няма специфични проучвания за взаимодействия, провеждани при пациенти под анестезия. Гранисетрон трябва да се използва с повишено внимание, когато се прилага едновременно с лекарствени продукти съдържащи бупренорфин/опиоиди, тъй като рискът от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, е повишен (вж. точка 4.4).



Серотонинергични лекарствени продукти (напр. SSRI и SNRI)

Има съобщения за серотонинов синдром след съпътстваща употреба на 5-HT₃ антагонисти и други серотонинергични лекарствени продукти (включително SSRI и SNRI) (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употреба на гранисетрон при бременни жени са ограничени. Проучвания върху животни не показват директна или индиректна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане употребата на гранисетрон да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали гранисетрон или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Като предпазна мярка не се препоръчва кърмене по време на лечение с гранисетрон.

Фертилитет

При плъхове не се наблюдава увреждане на репродуктивността или фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гранисетрон не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции за гранисетрон са главоболие и констипация, които могат да бъдат преходни. ЕКГ промени, включително удължаване на QT интервала са докладвани с гранисетрон (вж. точки 4.4 и 4.5).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В следващата таблица са изброени нежелани лекарствени реакции, свързани с гранисетрон и другите 5-HT₃ антагонисти, получени от клинични изпитвания и пост-маркетингови данни.

Категориите на честотите 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	
Нечести	Реакции на свръхчувствителност, напр. анафилаксия, уртикария
Психични нарушения	
Чести	Инсомния
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Нечести	Екстрапирамидни реакции, серотонинов синдром**
Сърдечни нарушения	
Нечести	Удължаване на QT-интервала



Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Констипация
<i>Чести</i>	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Чести</i>	Повишени стойности на чернодробните трансаминази*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Нечести</i>	Обрив

*Наблюдавана е подобна честота при пациенти, приели сравнителна терапия

Описание на избрани нежелани реакции

Както и за другите 5-HT₃ антагонисти, ЕКГ промени, включително удължаване на QT интервала са докладвани с гранисетрон (вж. точки 4.4 и 4.5).

** Както и при други 5-HT₃ антагонисти, след едновременна употреба на Расетрон и други серотонинергични лекарства, са съобщавани случаи на серотонинов синдром (включително променен психичен статус, вегетативна дисфункция и невромускулни нарушения). Има също съобщения за възможни лекарствени взаимодействия между серотонинергични лекарствени продукти и лекарствени продукти, съдържащи бупренорфин/опиоиди, водещи до серотонинов синдром (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот на гранисетрон. В случай на предозиране с таблетките трябва да се приложи симптоматично лечение. При еднократно венозно прилагане на гранисетрон в дози до 38,5 mg се съобщава за леко главоболие, но без други последици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметици и средства против гадене, антагонисти на серотониновите 5-HT₃-рецептори, АТС код: A04AA02.

Неврологични механизми, серотонин-медирано гадене и повръщане

Серотонин е главният невротрансмитер, отговорен за повръщането след химио- или лъчетерапия. 5-HT₃ рецепторите са разположени на три места: нервните окончания на вагуса в стомашно-чревния тракт и хеморецепторните тригерни зони, локализирани в *area postrema* и *nucleus tractus solidarius* на центъра за повръщане в мозъчния ствол. Хеморецепторните тригерни зони са разположени в каудалния отдел на четвъртия вентрикул (*area postrema*). Тази структура няма ефективна кръвно-мозъчната бариера, и еметиците се откриват в системната циркулация и гръбначно-мозъчната течност. Центърът за повръщане се намира в модуларните структури на мозъчния ствол. Той получава основните входящи импулси от праговите хеморецепторни зони и вагусови и симпатикови от червата.

След излагане на радиация или цитотоксични вещества, серотонин (5-HT) се освобождава от ентохромафинните клетки в лигавицата на тънките черва, които са в непосредствена близост



до вагусовите аферентни неврони, където са локализирани 5-HT₃ рецепторите. Освободеният серотонин активира вагусовите неврони чрез 5-HT₃ рецепторите, което води в крайна сметка до тежка реакция на повръщане, медирана чрез хеморецепторните тригерни зони в *area postrema*.

Механизъм на действие

Гранисетрон е мощен антиеметик и високо-селективен антагонист на 5-хидрокситриптаминовите рецептори (5-HT₃). Проучванията със свързване на радиолиганди показват, че гранисетрон има незначителен афинитет към другите видове рецептори, вкл. към свързващите места на 5-HT и допаминовите рецептори (D₂).

Гадене и повръщане, индуцирани от химио- и лъчетерапия

При възрастни перорално приложеният гранисетрон предотвратява гаденето и повръщането, свързани с противокарциномна химиотерапия.

Постоперативно гадене и повръщане

Установено е, че перорално/интравенозно приложеният гранисетрон е ефективен за профилактика и лечение на постоперативно гадене и повръщане при възрастни.

Фармакологични свойства на гранисетрон

Съобщава се за взаимодействие на гранисетрон с невротропни и други активни вещества, чрез действието му върху цитохром P450 (вж. точка 4.5).

Ин витро изследвания показват, че цитохром P450 изоензимите 3A4 (участващи в метаболизма на някои от основните видове наркотични средства) не се модифицират от гранисетрон. Кетоназол инхибира окислението на ароматния пръстен на гранисетрон ин витро, но това действие не се счита за клинично значимо.

Въпреки че е наблюдавано удължаване на QT-интервала с 5-HT₃ рецепторни антагонисти (вж. точка 4.4), този ефект е с такава честота и величина, че при здрави индивиди не е от клинично значение. Въпреки това, когато се лекуват пациенти едновременно с лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала се препоръчва да се проследява ЕКГ, както и клиничните отклонения (вж. точка 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката при перорално приложение е линейна след прилагане на дози до 2,5 пъти над препоръчителната доза за възрастни. От обширната програма за определяне на дозата е ясно, че антиеметичната ефикасност на гранисетрон не корелира категорично нито с приложените дози, нито с плазмените концентрации.

Четирикратното увеличение на първоначалната профилактична доза на гранисетрон не променя процента на пациентите, отговорили на лечението или продължителността на повлияване на симптомите.

Абсорбция

Гранисетрон се абсорбира бързо и напълно, въпреки че пероралната бионаличност се понижава до около 60%, като резултат от *first pass* метаболизма. Пероралната бионаличност обикновено не се повлиява от храната.

Разпределение

Гранисетрон се разпределя екстензивно, като средният обем на разпределение е приблизително 3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е приблизително 65%.

Биотрансформация

Гранисетрон се метаболизира основно в черния дроб чрез окисление, последвано от конюгиране. Основните съединения са 7-ОН-гранисетрон и неговите сулфатни и глюкуронидни конюгати. Въпреки че антиеметични свойства са били наблюдавани при 7-ОН-гранисетрон и



индазолин N-дезметил гранисетрон е малко вероятно при хора те да допринасят значително за фармакологичната активност на гранисетрон.

Ин витро чернодробни микрозомални проучвания показват, че основният път на метаболизма на гранисетрон се инхибира от кетоконазол, което предполага метаболизъм, медиран от цитохром P-450 изоензими 3A (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Елиминирането се извършва предимно чрез чернодробен метаболизъм. Екскрецията с урината на непроменения гранисетрон е средно 12% от общата доза, докато тази на метаболитите е около 47% от дозата. Остатъкът се екскретира във фекалиите под формата на метаболити. Средното време на полуживот след перорално или интравенозно прилагане при пациенти е приблизително девет часа, с голяма интериндивидуална вариабилност.

Фармакокинетиката при специални популации

Бъбречна недостатъчност

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане, поради метастази в черния дроб, общият плазмен клирънс на интравенозно приложена доза е приблизително наполовина в сравнение с пациенти без засягане на черния дроб. Въпреки тези промени, не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Тези таблетки не се препоръчват за употреба при деца.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст фармакокинетичните параметри след еднократно интравенозно приложение са в рамките на обхвата, характерен за по-млади лица.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и генотоксичност. Проучвания за канцерогенност не показват особен риск за хората, когато се използва в препоръчителната доза за хора. Въпреки това, когато се прилага в по-високи дози и за продължителен период от време не може да се изключи рискът от канцерогенност.

Едно проучване върху клонирани човешки сърдечни йонни канали показва, че гранисетрон притежава потенциал да оказва влияние върху сърдечната реполяризация чрез блокада на HERG калиевите канали. Доказано е, че гранисетрон блокира натриевите и калиеви канали, което потенциално оказва влияние на деполяризацията и реполяризацията чрез удължаване на PR, QRS и QT- интервалите. Тези данни помагат за изясняване на молекулярните механизми на някои ЕКГ промени, които се наблюдават (особено QT и QRS удължаване) и са свързани с този клас агенти. Въпреки това, не се наблюдава промяна на сърдечната честота, артериалното налягане или ЕКГ записа. Ако се наблюдават промени, те са обикновено без клинично значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза



Микрокристална целулоза,
Натриев нишестен гликолат
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Таблетно покритие
Опадрай II 85F18378 бял:
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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналните картонени кутии, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1, 5 и 10 таблетки в блистер от бяло PVC/Al фолио.
По един блистер в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20090107

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

Дата на първо разрешаване: 13.03.2009 г.
Дата на последно подновяване: 04.12.2013 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

