

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Granisetron STADA 1 mg comprimate filmate

Granisetron STADA 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține granisetron 1 mg sub formă de clorhidrat de granisetron.

Fiecare comprimat filmat conține granisetron 2 mg sub formă de clorhidrat de granisetron.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 1 mg granisetron conține lactoză monohidrat 69,38 mg.

Fiecare comprimat de 2 mg granisetron conține lactoză monohidrat 138,76 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Granisetron STADA 1 mg se prezintă sub forma de comprimate filmate biconvexe, de formă triunghiulară, de culoare albă până la aproape albă, marcate pe una din fețe cu „G1” și plane pe cealaltă față, cu dimensiuni: lungime aproximativ 7,40 mm și lățime aproximativ 7,10 mm.

Granisetron STADA 2 mg se prezintă sub forma de comprimate filmate biconvexe, de formă triunghiulară, de culoare albă până la aproape albă, marcate pe una din fețe cu „G2” și plane pe cealaltă față, cu dimensiuni: lungime aproximativ 8,80 mm și lățime aproximativ 8,43 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Granisetron STADA este indicat la adulți pentru prevenția și tratamentul stării de greață și vărsăturilor acute asociate chimioterapiei și radioterapiei.

Granisetron STADA este indicat la adulți pentru prevenirea stării de greață și vărsăturilor întârziate asociate chimioterapiei și radioterapiei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

1 mg de două ori pe zi sau 2 mg o dată pe zi, timp de până la o săptămână după radioterapie sau chimioterapie. Prima doză de Granisetron STADA trebuie administrată cu 1 oră înainte de inițierea terapiei. Dexametazona a fost utilizată concomitent în doze de până la 20 mg o dată pe zi, administrate pe cale orală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea granisetron comprimate la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici și cu insuficiență renală

Nu sunt necesare precauții speciale privind utilizarea la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Până în prezent, nu există dovezi privind incidența crescută a evenimentelor adverse la pacienții cu tulburări hepatice. Având în vedere cinetica sa, deși nu este necesară ajustarea dozei, granisetron trebuie utilizat cu un anumit grad de precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, pentru a evita deteriorarea filmului comprimatului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece granisetronul poate reduce motilitatea intestinului subțire inferior, pacienții cu simptome de obstrucție intestinală sub-acute trebuie monitorizați după administrarea acestuia.

Similar altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, și în cazul granisetron au fost raportate modificări ale ECG incluzând prelungirea intervalului QT. La pacienții cu aritmii preexistente sau tulburări de conducere cardiacă pot apărea consecințe clinice. Ca urmare, este necesară precauție la pacienții cu factori de risc cardiac, pacienții cărora li se administrează chimioterapie cardiotoxică și/sau pacienții cu tulburări electrolitice concomitente (vezi pct. 4.5).

A fost raportată sensibilitatea încrucișată între antagoniștii receptorilor 5-HT₃ (de exemplu dolasetron, ondansetron).

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic asociate cu utilizarea antagoniștilor receptorilor 5-HT₃, administrați în monoterapie, dar în special concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților cu simptome similare sindromului serotoninergic.

Copii și adolescenți

Dovezile clinice sunt insuficiente pentru a recomanda administrarea acestor comprimate la copii și adolescenți.

Excipienți

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, și în cazul granisetron au fost raportate modificări ale ECG, incluzând prelungirea intervalului QT. La pacienții tratați concomitent cu medicamente despre

care se cunoaște că prelungesc intervalul QT și/sau că sunt aritmogene, acestea pot avea consecințe clinice (vezi pct. 4.4).

Studiile efectuate la subiecți sănătoși nu au evidențiat nicio interacțiune între granisetron și benzodiazepine (lorazepam), neuroleptice (haloperidol) sau medicamente antiulceroase (cimetidină). În plus, nu au fost observate interacțiuni medicamentoase evidente între granisetron și chimioterapii emetogene.

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunile la pacienții anesteziati.

Medicamente serotonergice (de exemplu ISRS și IRSN): au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic în urma utilizării antagoniștilor 5-HT₃ împreună cu alte medicamente serotonergice (inclusiv ISRS și IRSN). (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea granisetron la gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea granisetron în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă granisetron sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Ca măsură de precauție, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Granisetron STADA.

Fertilitatea

La sobolan, granisetron nu a produs niciun efect nociv asupra capacității de reproducere sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Granisetron STADA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la granisetron sunt cefaleea și constipația, care pot fi tranzitorii. În cazul granisetron au fost raportate modificări ale ECG, incluzând prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În următorul tabel sunt enumerate reacțiile adverse provenite din studii clinice și din experiența după punerea pe piață a granisetron și a altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃.

Categoriile de frecvență sunt după cum urmează:

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/100 și < 1 /10
Mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
Rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
Foarte rare	< 1/10000

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilizare, de exemplu anafilaxie, urticarie.
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie.
	Foarte frecvente	Cefalee.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Reacții extrapiramidale, Sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Prelungirea intervalului QT.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Constipație.
	Frecvente	Diaree.
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori crescute ale transaminazelor hepatice*.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie.

*Au apărut cu o frecvență similară la pacienții cărora li s-a administrat terapie cu comparator.

Descrierea anumitor reacții adverse

Similar altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, și în cazul granisetron au fost raportate modificări ale ECG, incluzând prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Similar altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic (incluzând alterarea statusului mental, disfuncție autonomă și anomalii neuromusculare) ca urmare a utilizării concomitente de granisetron și alte medicamente serotoninergice (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru granisetron. În cazul supradozajului cu comprimate trebuie instituit tratamentul simptomatic. A fost raportată administrarea unor doze de până la 38,5 mg granisetron sub forma unei singure injecții, cu simptome de cefalee ușoară, fără a fi observate alte tulburări.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5HT₃). Codul ATC: A04AA02.

Mecanisme neurologice, greața și vărsăturile mediate de serotonină

Serotonina este principalul neurotransmițător responsabil pentru emeza de după chimio- sau radioterapie. Receptorii 5-HT₃ sunt localizați în trei zone: la nivelul terminațiilor nervului vag din tractul gastrointestinal și în zonele declanșatoare chemoreceptoare, localizate în area postrema și nucleul tractus solidarius ale centrului vomei din trunchiul cerebral. Zonele declanșatoare chemoreceptoare sunt localizate la capătul caudal al ventriculului IV (*area postrema*). Acestei structuri îi lipsește o barieră hematoencefalică eficientă și va detecta agenți emetici atât în circulația sistemică, cât și în lichidul cefalorahidian. Centrul vomei este localizat în structurile medulare ale trunchiului cerebral. Primește semnale puternice de la zonele declanșatoare chemoreceptoare și un semnal vagal și simpatic din intestin.

După expunerea la radiații sau la medicamente citotoxice, serotonina (5-HT) este eliberată din celulele enterocromafine în mucoasa intestinului subțire, care este adiacentă neuronilor aferenți vagali la nivelul cărora sunt localizați receptorii 5-HT₃. Serotonina eliberată activează neuronii vagali prin intermediul receptorilor 5-HT₃, conducând în cele din urmă la un răspuns emetic sever mediat prin zona declanșatoare chemoreceptoare ascendent din *area postrema*.

Mecanism de acțiune

Granisetronul este un antiemetic potent și un antagonist cu selectivitate înaltă față de receptorii 5-hidroxitriptamină (5-HT₃). Studiile de legare de radioligand au demonstrat că granisetron are o afinitate neglijabilă pentru alte tipuri de receptori, inclusiv cei serotoninergici 5-HT, și situsurile de legare D₂ pentru dopamină.

Greața și vărsăturile induse de chimioterapie și radioterapie

S-a demonstrat că granisetron administrat oral previne greața și vărsăturile asociate chimioterapiei la adulți.

Greața și vărsăturile postoperatorii

S-a demonstrat că granisetron administrat oral este eficace în prevenirea și tratamentul stării de greață și vărsăturilor postoperatorii la adulți.

Proprietăți farmacologice ale granisetron

A fost raportată interacțiunea cu neurotropice și alte substanțe active prin intermediul activității sale asupra citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Studiile *in vitro* au arătat că subfamilia 3A4 a citocromului P450 (implicată în metabolizarea unora dintre cele mai importante medicamente narcotice) nu este modificată de granisetron. Deși s-a demonstrat că ketoconazolul inhibă oxidarea ciclului aromatic al granisetron *in vitro*, această acțiune nu este considerată relevantă clinic.

Deși în cazul antagoniștilor receptorilor 5-HT₃ s-a observat prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4), acest efect are o asemenea frecvență de apariție și amploare încât este lipsit de semnificație clinică la subiecții sănătoși. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea atât a ECG, cât și a tulburărilor clinice la pacienții tratați concomitent cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica după administrarea orală este liniară până la de 2,5 ori doza recomandată la adulți. Este evident din programul extensiv de stabilire a dozei că eficacitatea antiemetică nu se corelează în mod neechivoc cu dozele administrate și nici cu concentrația plasmatică a granisetron.

O creștere de patru ori a dozei profilactice inițiale de granisetron nu a produs nicio diferență în ceea ce privește atât proporția de pacienți care au răspuns la tratament, cât și durata controlului simptomelor.

Absorbție

Absorbția granisetronului este rapidă și completă, deși biodisponibilitatea orală este redusă până la aproximativ 60%, ca urmare a metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic. În general, biodisponibilitatea după administrare orală nu este influențată de alimente.

Distribuție

Granisetron se distribuie în proporție mare, cu un volum de distribuție mediu de aproximativ 3 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 65%.

Metabolizare

Granisetron este metabolizat în principal la nivel hepatic prin oxidare urmată de conjugare. Compușii majori rezultați sunt 7-OH-granisetron și conjugății sulfati și glucuronici ai acestuia. Deși au fost observate proprietăți antiemetice pentru 7-OH-granisetron și indazolin N-demetil granisetron, este

puțin probabil ca aceștia să contribuie semnificativ la activitatea farmacologică a granisetron la om. Studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici au arătat că principala cale de metabolizare a granisetron este inhibată de ketoconazol, sugerând o metabolizare mediată de subfamilia 3A a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Eliminarea se realizează predominant prin metabolizare hepatică. Excreția urinară a granisetronului nemodificat este de aproximativ 12% din doza administrată, iar cea a metaboliților de aproximativ 47% din doza administrată. Restul se elimină în materiile fecale sub formă de metaboliți. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică după administrarea orală și intravenoasă este de aproximativ 9 ore, cu o mare variabilitate interindividuală.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, datele arată că parametrii farmacocinetici după administrarea intravenoasă în doză unică sunt, în general, similari celor obținuți la subiecții sănătoși.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică secundară afectării hepatice de cauză neoplazică, clearance-ul plasmatic total după administrarea unei doze intravenoase a fost de aproximativ două ori mai mic comparativ cu cel al pacienților fără afectare hepatică. În pofida acestor modificări, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Aceste comprimate nu sunt recomandate la copii.

Pacienți vârstnici

La pacienți vârstnici, după administrarea intravenoasă a unei doze unice, parametrii farmacocinetici au fost în aceleași limite ca la pacienții tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și genotoxicitatea. Studiile de carcinogenitate nu au evidențiat niciun risc special pentru om atunci când este utilizat în dozele recomandate pentru om. Cu toate acestea, atunci când este administrat în doze mai mari și timp îndelungat, riscul de carcinogenitate nu poate fi exclus.

Un studiu pe canale ionice cardiace umane clonate a arătat că granisetron poate afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu HERG. S-a demonstrat că granisetron poate bloca atât canalele de sodiu cât și pe cele de potasiu, putând afecta atât depolarizarea cât și repolarizarea prin prelungirea intervalelor PR, QRS și QT. Aceste date ajută la clarificarea mecanismelor moleculare prin care apar unele modificări ale ECG (în special prelungirea intervalelor QT și QRS) asociate cu această clasă de medicamente. Cu toate acestea, nu apar modificări ale frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și ale traseului ECG. Dacă apar totuși modificări, acestea sunt, în general, lipsite de semnificație clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu

Hipromeloză
Stearat de magneziu

Filmul:
Dioxid de titan E171
Hipromeloză E464
Macrogol E1521
Polisorbat 80 E433

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Granisetron STADA 1 mg comprimate filmate este ambalat în cutii cu blister din Al-PVC, conținând 5 sau 10 comprimate filmate.

Granisetron STADA 2 mg comprimate filmate este ambalat în cutii cu blister din Al-PVC, conținând 1, 5 sau 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16322/2025/01-02
16323/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025