

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Granegis 1 mg comprimate filmate

Granegis 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.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 69,38 mg.

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 138,76 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Granegis 1 mg: comprimate filmate biconvexe, triunghiulare, de culoare albă, marcate cu "G1" pe una din fețe.

Granegis 2 mg : comprimate filmate biconvexe, triunghiulare, de culoare albă, marcate cu "G2" pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Granegis comprimate filmate este indicat la adulți pentru prevenirea și tratamentul stării de greață și vărsăturilor acute asociate tratamentului chimioterapiei și radioterapiei.

Granegis comprimate filmate 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 Granegis 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.

Vârstnici și insuficiență renală

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

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

Administrare orală

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

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)-acută 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).

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

Sindrom serotoninergic

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.

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 aneșteziați.

Medicamente serotoninerge (de exemplu ISRS și IRSN):

Au fost raportate cazuri de sindrom serotonergic ulterior utilizării concomitente de antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ și alte medicamente serotoninerge (inclusiv ISRS și IRSN) (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea granisetron la femei 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 trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Granegis.

Fertilitatea

La șobolani, 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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

Categoriile de frecvență sunt după cum urmează:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$;

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$;

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$;

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$;

Foarte rare: $< 1/10000$;

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu anafilaxie, urticarie
Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefălee
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacții extrapiramidale
<i>Mai puțin frecvente</i>	Sindrom serotoninergic (vezi de asemenea pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Prelungirea intervalului QT
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente</i>	Constipație
<i>Frecvente</i>	Diaree
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente</i>	Valori crescute ale transaminazelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Mai puțin frecvente</i>	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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru Granegis.

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 cefălee ușoară, fără a fi observate alte tulburări.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și antivomitive, 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: terminațiile nervului vag de la nivelul tractului gastrointestinal și sistemul reticular activator ascendent, localizate în area postrema și *nucleus tractus solidarius* ale centrului vomei din trunchiul cerebral. Sistemul reticular activator ascendent este localizat la capătul caudal al ventriculului IV (*area postrema*). Acestei structuri îi lipsește o barieră hematoencefalică eficace 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 nivelul sistemului reticular activator ascendent 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 intermediul sistemului reticular activator 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 după administrarea orală, cu toate că biodisponibilitatea orală este redusă până la aproximativ 60%, ca urmare a metabolizării la primul pasaj hepatic. În general, biodisponibilitatea după administrare orală nu este influențată de alimente.

Distribuție

Granisetron se distribuie în proporție mare, cu un volum mediu de distribuție 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. Compuși majori rezultați sunt 7-OH-granisetron și conjugății sulfatați 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 de granisetron nemodificat este în medie de 12% din doza administrată, iar cea a metaboliților este de 47% din doza administrată. Restul se excretă prin 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 pentru utilizare la copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

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

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 realizat pe canale ionice ale celulei miocardice umane reproduse genetic a arătat că granisetron are potențialul de a afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu HERG. S-a arătat că granisetronul blochează ambele canale de sodiu și de potasiu, care este posibil să afecteze atât depolarizarea cât și repolarizarea prin prelungirea intervalelor PR, QRS și QT. Aceste date ajută la clarificarea mecanismelor de acțiune moleculare prin care apar anumite modificări ale ECG (în special prelungirea QT și QRS) asociate cu această clasă de medicamente. Oricum, nu există modificări ale frecvenței cardiace, tensiunii arteriale sau semne ECG. Dacă totuși apar unele modificări de regulă sunt ne semnificative clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină PH 101
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Hipromeloză 2910 5 cP
Stearat de magneziu

Film:

Opadry alb II 85F 18378 conținând:
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere PVC(alb)/Al a câte 5, 10 și 100 (10 x 10) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapesta
Keresztúri út 30-38
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4306/2012/01-03
4307/2012/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2019