

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Granisetron Kabi 1 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă este granisetron.

Fiecare ml soluție injectabilă conține granisetron 1 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția injectabilă este un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Granisetron Kabi soluție injectabilă este indicat la adulți pentru prevenirea și tratamentul:

- stării de greață și vărsăturilor acute asociate chimioterapiei și radioterapiei.
- stării de greață și vărsăturilor postoperatorii.

Granisetron Kabi soluție injectabilă este indicat pentru prevenirea stării de greață și vărsăturilor întârziate asociate chimioterapiei și radioterapiei.

Granisetron Kabi soluție injectabilă este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste pentru prevenirea și tratamentul stării de greață și vărsăturilor acute asociate chimioterapiei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Greață și vărsături induse de chimioterapie și radioterapie (CINV și RINV)

Prevenire (stare de greață acută și întârziată)

O doză de 1-3 mg (10-40 μg/kg) Granisetron Kabi soluție injectabilă trebuie administrată fie prin injectare intravenoasă lentă, fie în perfuzie intravenoasă diluată, cu 5 minute înaintea inițierii chimioterapiei. Soluția trebuie diluată la 5 ml per mg.

Tratament (stare de greață acută)

O doză de 1-3 mg (10-40 μg/kg) Granisetron Kabi soluție injectabilă trebuie administrată fie prin injectare intravenoasă lentă, fie în perfuzie intravenoasă diluată, în decurs de 5 minute. Soluția trebuie diluată la 5 ml per mg. Dozele de menținere suplimentare de Granisetron Kabi soluție injectabilă pot fi administrate la intervale de cel puțin 10 minute. Doza maximă care poate fi administrată în decurs de 24 de ore nu trebuie să depășească 9 mg.

Asocierea cu corticosteroizi

Eficacitatea granisetronului administrat parenteral poate fi crescută prin asocierea cu o doză intravenoasă de corticosteroid, de exemplu cu 8-20 mg dexametazonă administrată înaintea inițierii terapiei citostatice sau cu 250 mg metilprednisolon administrate înaintea inițierii și imediat după terminarea chimioterapiei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Granisetron Kabi soluție injectabilă la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste au fost bine stabilite pentru prevenirea și tratamentul (controlul) stării de greață și vărsăturilor acute asociate chimioterapiei și pentru prevenirea stării de greață și vărsăturilor întârziate asociate chimioterapiei. O doză de 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp (până la 3 mg) trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, diluată în 10-30 ml soluție perfuzabilă, în decurs de 5 minute, înaintea inițierii chimioterapiei. O doză suplimentară poate fi administrată, dacă este necesar, în decurs de 24 ore. Această doză suplimentară trebuie administrată după cel puțin 10 minute de la administrarea inițială.

Greața și vărsăturile postoperatorii (PONV)

O doză de 1 mg (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) Granisetron Kabi soluție injectabilă trebuie administrată prin injecție intravenoasă lentă. Doza maximă de Granisetron Kabi care poate fi administrată în decurs de 24 ore nu trebuie să depășească 3 mg.

Pentru prevenirea PONV, administrarea trebuie finalizată înainte de inducția anesteziei.

Copii și adolescenți

Datele disponibile până în prezent sunt prezentate la pct. 5.1, însă nu se pot face recomandări privind dozele. Dovezile clinice sunt insuficiente pentru a putea recomanda administrarea soluției injectabile la copii și adolescenți pentru prevenirea și tratamentul stării de greață și vărsăturilor postoperatorii (PONV).

Vârstnici și pacienți 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

Administrarea se poate face fie prin injecție intravenoasă lentă (în decurs de 30 secunde), fie în perfuzie intravenoasă diluată în 20 până la 50 ml soluție perfuzabilă, în decurs de 5 minute.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

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 intestinală, pacienții cu semne de ocluzie intestinală subacută trebuie supravegheați după administrarea medicamentului.

Similar altor antagoniști 5-HT₃, și în cazul granisetronului au fost raportate modificări ale ECG, incluzând prelungirea intervalului QT. La pacienții cu aritmii cardiace preexistente sau tulburări de conducere cardiacă, acestea pot avea 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).

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

Sindrom serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic la administrarea de antagoniști 5-HT₃, fie în monoterapie, dar mai ales în asocieri cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN). Se recomandă observarea adecvată a pacienților pentru simptomele asemănătoare sindromului serotoninergic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, și în cazul granisetronului 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 pacienți anesteziati.

Medicamente serotoninergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic după administrarea concomitentă de antagoniști ai 5-HT₃ și alte medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS și IRSN) (vezi pct 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea granisetronului la femeile 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 granisetronului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă granisetronul sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Granisetron Kabi.

Fertilitatea

La șobolani, granisetronul 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 Kabi 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 Granisetron Kabi sunt cefaleea și constipația, care pot fi tranzitorii. În cazul granisetronului, 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

Următorul tabel conține reacțiile adverse raportate din studii clinice și din experiența după punerea pe piață a granisetronului și a altor antagoniști ai receptorilor 5-HT₃.

Categoriile de frecvență utilizate în tabelul de mai jos sunt: 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 $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu anafilaxie, urticarie
<i>Tulburări psihice</i>	
<i>Frecvente</i>	Insomnie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacții extrapiramidale, sindrom serotoninergic
<i>Tulburări cardiace</i>	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Prelungire a intervalului QT
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	
<i>Foarte frecvente</i>	Constipație
<i>Frecvente</i>	Diaree
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
<i>Frecvente</i>	Valori crescute ale transaminazelor hepatice*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
<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 granisetronului au fost raportate modificări ale ECG, incluzând prelungirea intervalului QT (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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: + 4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific pentru Granisetron Kabi. În cazul supradozajului cu soluție injectabilă, 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, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃), 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 mare față de receptorii 5-hidroxitriptaminei (5-HT₃). Studiile de legare de radioliganzi au demonstrat o afinitate nesemnificativă a granisetronului pentru alte tipuri de receptori, incluzând 5-HT și situsurile de legare D₂ pentru dopamină.

Greața și vărsăturile induse de chimioterapie și radioterapie

S-a demonstrat că granisetronul administrat intravenos previne greața și vărsăturile asociate chimioterapiei anticancerogene la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani.

Greața și vărsăturile postoperatorii

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

Proprietățile farmacologice ale granisetronului

A fost raportată interacțiunea cu neutropenice 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 narcotice) nu este modificată de granisetron. Deși s-a demonstrat că ketoconazolul inhibă oxidarea ciclului aromatic al granisetronului *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).

Copii și adolescenți

Utilizarea clinică a granisetronului a fost raportată de Candiotti și al. Un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, a evaluat 157 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani supuși unor intervenții chirurgicale programate. La majoritatea pacienților a fost observat un control total al stării de greață și vărsăturilor postoperatorii în primele 2 ore după intervenția chirurgicală.

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 granisetronului. 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.

Distribuție

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

Metabolizare

Granisetronul este metabolizat în principal la nivel hepatic, prin oxidare urmată de conjugare. Compușii 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 granisetronului la om.

Studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici au arătat că principala cale de metabolizare a granisetronului este inhibată de ketoconazol, sugerând o metabolizare mediată de subfamilia 3A a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

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

Relație(i) farmacocinetică(e)

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, datele indică faptul 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 datorată 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).

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, după administrarea intravenoasă de doze unice, profilul farmacocinetic este similar celui observat la adulți, când parametrii corespunzători (volumul de distribuție, clearance-ul plasmatic total) sunt normalizați în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un 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 efectuat pe canale ionice cardiace umane clonate a arătat că granisetronul poate afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu HERG. S-a demonstrat că granisetronul 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

Acid citric monohidrat
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului în ambalajul original:
3 ani

După prima deschidere:
Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

După diluare:

S-a demonstrat stabilitatea fizico-chimică în utilizare a medicamentului pentru 24 de ore, la 25°C, protejat de lumina directă a soarelui.

Din considerente microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare revin utilizatorului; în mod normal, această durată nu trebuie să depășească 24 ore, la 2-8°C, cu excepția cazului când diluarea s-a realizat în condiții aseptice, controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra fiolele în cutie, pentru a fi protejate de lumină. A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă incoloră tip I a 3 ml

Fiole din sticlă incoloră tip I a 1 ml

Mărimile ambalajului:

Cutie cu 5 fiole a câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 fiole a câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 fiole a câte 3 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 fiole a câte 3 ml soluție injectabilă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Destinat unei singure administrări. Orice cantitate neutilizată trebuie aruncată.

Înainte de administrare, soluțiile injectabile sau perfuzabile diluate trebuie inspectate vizual pentru observarea impurităților. A se utiliza numai soluțiile limpezi și fără particule vizibile.

Pregătirea soluției

Adulți

Soluția trebuie diluată până la 5 ml per mg, adică conținutul unei fiole a 1 ml poate fi diluat până la un volum de 5 ml; conținutul unei fiole a 3 ml poate fi diluat până la un volum de 15 ml.

Granisetron Kabi poate fi diluat și în 20-50 ml soluție perfuzabilă compatibilă și, apoi, administrat, în decursul a cinci minute, sub formă de perfuzie intravenoasă, folosind oricare din următoarele soluții:

soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% m/v

soluție injectabilă de glucoză 5% m/v

soluție Ringer Lactat

A nu se utiliza alți solvenți.

Utilizare la copii și adolescenți

Copii cu vârsta de 2 ani sau peste: pentru prepararea dozei de 10-40 µg/kg, se extrage volumul corespunzător și se diluează cu soluție perfuzabilă (similar adulților), până la un volum total de 10-30 ml.

Ca și precauție generală, Granisetron Kabi nu trebuie amestecat în soluție cu alte medicamente.

Granisetron Kabi 1 mg/ml este compatibil cu dihidrogenfosfat disodic de dexametazonă, în concentrație de 10-60 µg/ml granisetron și 80-480 µg/ml fosfat de dexametazonă, diluate în soluție de clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5%, pentru o perioadă de 24 ore.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5462/2013/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021