

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Granisetron Labormed 1 mg, comprimate filmate
Granisetron Labormed 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:

Lactoză (69,38 mg per comprimat filmat) (138,76 mg per comprimat filmat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Prezentare:

Comprimatele de 1 mg: comprimate filmate, biconvexe, de formă rotundă, de culoare albă, gravate pe una din fețe cu „1”.

Comprimatele de 2 mg: comprimate filmate, biconvexe, de formă rotundă, de culoare albă, gravate pe una din fețe cu „2”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Comprimatele de granisetron sunt indicate la adulți pentru prevenirea și tratamentul stării de greață și vărsăturilor acute asociate chimioterapiei și radioterapiei.

Comprimatele de granisetron sunt indicate la adulți pentru prevenirea stării de greață și vărsăturilor tardive 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 Labormed 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.

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.

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 ai receptorilor 5-HT₃, și în cazul administrării de granisetron 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).

Sindromul serotoninergic

Sindromul serotoninergic a fost raportat la utilizarea de antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, fie în monoterapie, dar mai ales în combinație cu alte medicamente serotoninergice [(inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) și inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN) sau buprenorfină (cu sau fără naloxonă)]. Sindromul serotoninei este o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5). Dacă tratamentul concomitent cu medicamente serotoninergice este justificat clinic, se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților pentru identificarea simptomelor asemănătoare sindromului serotoninergic, în special în timpul inițierii tratamentului și creșterii dozei.

Simptomele sindromului serotoninei pot include modificări ale stării mentale, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastro-intestinale.

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de gravitatea simptomelor.

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.

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 administrării de 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 determina 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.

Medicamentele serotoninergice (de exemplu, SSRI și IRSN sau buprenorfină cu sau fără naloxonă)
Sindromul serotoninergic a fost raportat după utilizarea concomitentă a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv SSRI și IRSN sau buprenorfină cu sau fără naloxonă). Granisetron Labormed trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu medicamente serotoninergice, deoarece riscul de sindrom serotoninergic este crescut (vezi pct. 4.4).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcină

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 de 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 Granisetron.

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

Granisetron 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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la granisetron sunt cefaleea și constipația, care pot fi tranzitorii. În cazul administrării de granisetron 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 după punerea pe piață a granisetron 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: $< 1/10000$

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>	Cefalee
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacții extrapiramidale Sindrom serotoninergic
Tulburări cardiace	
<i>Mai puțin frecvente</i>	Prelungirea intervalului QT
Tulburări gastrointestinale	
<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 administrării de granisetron 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 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 antidot specific pentru granisetron.

În cazul supradozajului cu comprimatele, 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 (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 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 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-hidroxitriptamină (5-HT₃). Studiile de legare de radioligand au demonstrat că granisetron are afinitate neglijabilă 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 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 granisetronului

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 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 rezultat al metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic. Biodisponibilitatea orală nu este influențată, în general, de ingestia 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 conjugatii 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 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

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A),
Hipromeloză,
Stearat de magneziu

Film:

Opadry II 85F 18378 de culoare albă 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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din PVC (alb)/Aluminiu.

Mărimea ambalajului: 5, 10 și 100 (10x10) comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed-Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady, nr. 44B, Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6699/2014/01-02-03
6700/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației Iulie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022