

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE GRANISETRON
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	1,0 mg
Presentación:	Estuche por una tira de AL/AL con 10 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Maharashtra, India.
Número de Registro Sanitario:	M-21-041-A04
Fecha de Inscripción:	2 de septiembre de 2021.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Granisetron (eq. a 1,12 mg de clorhidrato de granisetron)	1,0 mg
Monohidratado de lactosa	99,324 mg
Alcohol isopropílico	34,56 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar. Protéjase de la luz y de la humedad

Indicaciones terapéuticas:

CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN es indicado en adultos para la prevención y tratamiento de

Náusea aguda y vómito asociado con quimioterapia y radioterapia.

Náusea y vómito post- operatorio.

Granisetron es indicado para la prevención de la náusea retrasada y el vómito relacionada con la quimioterapia y la radioterapia.

Granisetron es indicado en niños de 2 años edad y mayor para la prevención y el tratamiento de náusea aguda y vómito relacionado con la quimioterapia.

Contraindicaciones:

CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones:

Granisetron no es una droga que estimula el peristaltismo gástrico o intestinal. No debe ser usado en lugar de la succión de nasogástrica. El uso de granisetron en pacientes luego de una cirugía abdominal o en pacientes con náusea y vómito inducidos por quimioterapia puede enmascarar un íleo progresivo y/o distensión gástrica.

Una valoración QT adecuada no ha sido realizada, pero la prolongación QT ha sido reportada con granisetron. Por lo tanto, granisetron debe ser usado con precaución en pacientes con arritmias pre-existentes o trastornos de conducción cardíacos, cuando esto podría resultar en las consecuencias clínicas. Los pacientes con enfermedad cardíaca, en quimioterapia cardio-tóxica, con anomalías de electrólito concomitantes y/o medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT son particularmente un riesgo.

Granisetron incrementa el tiempo de tránsito de intestino grueso; por lo tanto, los pacientes con obstrucción intestinal subaguda deben ser monitoreados luego de la administración de CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Síndrome de Serotonina:

El desarrollo del síndrome de serotonina ha sido reportado con antagonistas de receptor 5-HT₃. La mayoría de los informes han sido relacionados con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (por ej. inhibidores de recaptura de serotonina selectivo (SSRIs), inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRIs), inhibidores de monoaminoxidasa, mirtazapina, fentanilo, litio, tramadol, y azul de metileno intravenoso). Algunos de los casos reportados fueron fatales. El Síndrome de serotonina ocurrido con la sobredosis de otro antagonista solo de receptor de 5-HT₃ también ha sido reportado. La mayoría de informes de síndrome de serotonina relacionado al uso del antagonista de receptor de 5-HT₃ ocurrió en una unidad de cuidado post- anestesia o un centro de infusión.

Los síntomas relacionados con el síndrome de serotonina podrían incluir la siguiente combinación de señales y síntomas: cambios de estado mentales (por ej. agitación, alucinaciones, delirio, y coma), inestabilidad autonómica (por ej. taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ej. temblor, rigidez, mioclonos, hiperreflexia, incoordinación), ataques, con o sin síntomas gastrointestinales (por ej. náusea, vómito, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para el surgimiento del síndrome de serotonina, especialmente con el uso concomitante de granisetron y otras drogas serotoninérgicas. Si los síntomas del síndrome de serotonina existen, interrumpir granisetron e iniciar el tratamiento de soporte. Los pacientes deben ser informados del riesgo aumentado del síndrome de serotonina, especialmente si granisetron es usado concomitantemente con otras drogas serotoninérgicas.

Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad (por ej. anafilaxis, falta de aliento, hipotensión, urticaria) podrían ocurrir en pacientes que han presentado la hipersensibilidad a otros antagonistas de receptor de 5-HT₃ selectivos.

CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN contiene alcohol bencílico como preservante. El alcohol bencílico ha sido reportado estar relacionado con un "Síndrome de Jadeo" fatal en bebés prematuros. Los síntomas incluyen una aparición sorprendente de síndrome de jadeo, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN son dolor de cabeza y estreñimiento, que pueden ser

transitorios. Se han notificado cambios en el ECG, incluida la prolongación del intervalo QT, con CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La siguiente tabla de reacciones adversas enumeradas se deriva de ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización asociados con CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN y otros antagonistas de 5HT₃.

Muy frecuentes: (≥ 1/10)

Común (≥ 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1 / 1,000 a < 1/100)

Raras (≥ 1 / 10,000 a < 1 / 1,000)

Muy raros (< 1 / 10,000)

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco común</i>	Reacciones de hipersensibilidad por ejemplo anafilaxia, urticaria
Trastornos psiquiátricos	
<i>Común</i>	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy común</i>	Dolor de Cabeza
<i>Poco común</i>	Reacciones extrapiramidales
<i>Poco común</i>	Síndrome de Serotonina
Trastornos Cardíacos	
<i>Poco común</i>	Prolongación QT
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Muy común</i>	Constipación
<i>Común</i>	Diarrea
Trastornos Hepatobiliares	
<i>Común</i>	Transaminasas hepáticas elevadas*
Trastornos del tejido subcutáneo y la Piel	
<i>Poco común</i>	Erupción

Ocurrió con una frecuencia similar en pacientes que recibieron terapia de comparación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Como para otros antagonistas de 5-HT₃, se han notificado cambios en el ECG, incluido la prolongación del intervalo QT, con granisetron.

Al igual que con otros antagonistas de 5-HT₃, se han notificado casos de síndrome de serotonina (incluido el estado mental alterado, disfunción autonómica y anomalías neuromusculares) después del uso concomitante de CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN y otros medicamentos serotoninérgicos.

Posología y modo de administración:

Administración:

CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN es administrado por inyección intravenosa lenta o como infusión intravenosa diluida.

Método de Administración:

La administración puede ser como cualquier inyección intravenosa lenta (durante 30 segundos) o como una infusión intravenosa diluida en 20 - 50 ml del fluido de infusión y administrar durante 5 minutos.

Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración:

Adultos: El contenido de un vial de 5 ml puede estar diluido a un volumen de 15 ml.

Granisetron también puede ser diluido en 20 - 50 ml del fluido de infusión compatible y luego administrar durante 5 minutos como una infusión intravenosa en cualquiera de las siguientes soluciones:

Cloruro de sodio inyección 0.9 % m/v

Cloruro de sodio inyección 0.18 % m/v y glucosa 4 %

Glucosa inyección 5 % m/v

Solución de Hartmann

Lactato de sodio inyección 1.87 % m/v

Manitol inyección 10 %

Hidrógeno carbonato de sodio inyección 1.4 % m/v

Hidrógeno carbonato de sodio inyección 2.74 % m/v

Hidrógeno carbonato de sodio inyección 4.2 % m/v

Ningún otro diluyente debe ser usado.

Los niños de 2 años de la edad y mayores: Para preparar la dosis de 10 - 40 µg/kg, el volumen apropiado es retirado y diluido con fluido de infusión (como para adultos) a un volumen total de 10 - 30 ml.

Estabilidad:

La infusión intravenosa de CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN debe estar preparada al momento de la administración. Sin embargo, CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN ha mostrado ser estable durante al menos 24 horas cuando es diluido en Cloruro de Sodio 0.9 % o Dextrosa 5 % y almacenado a temperatura ambiente bajo condiciones normales de iluminación.

Como una precaución general, CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN no debe estar mezclado en solución con otros fármacos. Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para partículas materiales y decoloración antes de la administración si la solución y el recipiente lo permiten.

Dosificación:

Náusea y vómito inducidos por Quimio y radioterapia (CINV y RINV)

Prevención (náusea retrasada y aguda y vómito)

Una dosis de 1 - 3 mg (10 - 40 µg/kg) de Granisetron debe ser administrada como una inyección intravenosa lenta o como una infusión intravenosa diluida 5 minutos antes de iniciar la quimioterapia o radioterapia. La solución debe ser diluida hasta 5 ml por mg.

Tratamiento (náusea aguda y vómito)

Una dosis de 1 - 3 mg (10 - 40 µg/kg) de Granisetron debe ser administrado como una inyección intravenosa lenta o como una infusión intravenosa diluida y administrado durante 5 minutos. La solución debe ser diluida hasta 5ml por mg. Las dosis de mantenimiento adicionales de Granisetron pueden ser administradas con al menos 10 minutos de separación. La dosis máxima a ser administrada durante 24 horas no debe exceder 9 mg.

Combinación con esteroide adrenocortical

La eficacia de granisetron parenteral puede ser aumentada por una dosis intravenosa adicional de un esteroide adrenocortical por ejemplo 8 - 20 mg de dexametasona administrado antes de comenzar la terapia citostática o por 250 mg de metilprednisolona administrado antes del comienzo y poco después del final de la quimioterapia.

Población pediátrica

La inocuidad y la eficacia de granisetron en niños de 2 años de edad y mayores han sido bien establecidas para la prevención y tratamiento (control) de la náusea aguda y el vómito asociado con la quimioterapia. Una dosis de 10 - 40 µg/kg de peso corporal (hasta 3 mg) debe ser administrado como una infusión I.V., diluida en 10 - 30 ml del fluido de infusión y administrado durante 5 minutos antes del comienzo de la quimioterapia. Una dosis adicional puede ser administrada dentro de un periodo de 24 horas si es necesario. Esta dosis adicional no debe ser administrada hasta al menos 10 minutos después de la inyección inicial.

Náusea y vómito postoperatorio (PONV)

Una dosis de 1 mg (10 µg/kg) de Granisetron debe ser administrado por inyección intravenosa lenta. La dosis máxima de Granisetron a ser administrada durante 24 horas no debe exceder 3 mg.

Para la prevención de PONV, la administración debe ser terminada antes de la inducción de la anestesia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Como para otros antagonistas de 5-HT₃, han sido reportado casos de modificaciones del electrocardiograma incluyendo la prolongación QT con granisetron. En pacientes simultáneamente tratados con medicamentos conocidos que prolongan el intervalo QT y/o aquellos que son arritmogénicos, esto podría conllevar a consecuencias clínicas.

En humanos, la inducción de enzimas hepáticas con fenobarbital dio como resultado un aumento en el aclaramiento plasmático total de granisetron de aproximadamente el 25 %.

En estudios en sujetos sanos, no se ha indicado evidencia de interacción entre el granisetron y benzodiazepinas (lorazepam), neurolépticos (haloperidol) o los medicamentos contra la úlcera (cimetidina). Además, granisetron no ha mostrado ninguna interacción aparente de un medicamento con quimioterapias para el cáncer emetogénicas.

No se han realizado estudios de interacción específica en pacientes anestesiados.

Medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, SSRI y SNRI) : han existido reportes del síndrome de serotonina luego del uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los SSRIs y los SNRIs).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría B

Los estudios de reproducción han sido realizados en ratas embarazadas con dosis intravenosas de hasta 9 mg/kg/día (54 mg/m²/día, 146 veces la dosis humana recomendada sobre la base del área de superficie corporal) y conejos embarazadas con dosis intravenosas hasta 3 mg/kg/día (35.4 mg/m²/día, 96 veces la dosis humana recomendada basada en el área de superficie corporal) no han revelado evidencias de fertilidad reducida o

daño al feto atribuible a granisetron. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción de animal no son siempre predecibles de la respuesta humana, este fármaco debe ser usado durante el embarazo solamente si es evidentemente necesario.

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN es conservada con alcohol bencílico y debe ser usado en el embarazo sólo si el beneficio supera el riesgo potencial.

Lactancia:

No se conoce si granisetron es excretado en leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana, se debe tener precaución cuando granisetron es administrado a una mujer lactante.

Uso pediátrico:

Para el uso en la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad. La inocuidad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad no han sido establecidas. La seguridad y eficacia de CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN no han sido establecidas en pacientes pediátricos para la prevención o el tratamiento de las náuseas o el vómito posoperatorio.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis, debe administrarse tratamiento sintomático.

No se han conocido casos de sobredosis con CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN. Se han reportado dosis de granisetron de hasta 38,5 mg en inyección, con solo síntomas de dolor de cabeza leve.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: A04AA02

Grupo farmacoterapéutico: A-Tracto alimentario y metabolismo, A04-Antiheméticos y antináuseos, A04A- Antiheméticos y antinauseos, A04AA- Antagonistas de receptores de serotonina (Anti-5HT₃)

Granisetron es un antagonista de receptor de 5-hidroxitriptamina₃ (5-HT₃) selectivo con poco o ninguna afinidad para otros receptores de serotonina, incluyendo 5-HT₁; 5-HT_{1A}; 5-HT_{1B/C}; 5-HT₂; para alfa₁-, alfa₂-, o beta-adrenoreceptores; para dopamina-D₂; o para histamina-H₁; benzodiazepina; picrotoxina o receptores de opioide.

Los receptores de serotonina del tipo de 5-HT₃ están ubicados periféricamente sobre terminales de nervio vagal y centralmente en la zona de gatillo de quimiorreceptor del área postrema. Durante la quimioterapia que produce vómito, las células entero cromafines de la mucosa liberan serotonina, que estimula receptores de 5-HT₃. Esto provoca la descarga aferente vagal, produciendo el vómito. Los estudios de animal demuestran que, en la unión a receptores de 5-HT₃, granisetron bloquea la estimulación de serotonina y el vómito posterior después de los estímulos emetogénicos del cisplatino. En el modelo de animal con hurón una inyección única de granisetron previno el vómito debido a cisplatino en dosis alta o detuvo el vómito dentro de 5 a 30 segundos.

En la mayoría de los estudios humanos, granisetron ha tenido poco efecto sobre la presión sanguínea, el ritmo cardiaco o el electrocardiograma. Ninguna evidencia de un efecto sobre prolactina plasmática o las concentraciones de aldosterona ha sido encontrada en otros estudios.

CLORHIDRATO DE GRANISETRON INYECCIÓN no presentó ningún efecto en el tiempo de tránsito oro-cecal en voluntarios normales administrados con una infusión intravenosa única de 50 mcg/kg o 200 mcg/kg. Dosis orales únicas y múltiples disminuyeron la velocidad del tránsito de colónico en voluntarios normales.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La absorción del Granisetron es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan a las 2 horas, aproximadamente. La biodisponibilidad se reduce en, el 60% como resultado del metabolismo del primer paso. Generalmente, la biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos.

Distribución:

Granisetron se distribuye con un volumen medio de distribución de 3 l/kg, aproximadamente. La unión a proteínas plasmáticas es del 65%, aproximadamente.

El aclaramiento plasmático medio en pacientes es de, aproximadamente, 27 l/h, y la semivida plasmática media de, aproximadamente, 9 horas con una amplia variabilidad interindividual. La concentración plasmática del Granisetron no está claramente correlacionada con la eficacia antiemética. Puede encontrarse beneficio clínico incluso cuando no se detecta Granisetron en plasma.

Metabolismo:

Las rutas metabólicas incluyen N-desmetilación y oxidación del anillo aromático, seguida de conjugación.

Eliminación:

El aclaramiento de Granisetron se realiza principalmente por metabolización hepática, siendo la $t_{1/2}$ del Granisetron de 3-4 horas. El 12% de la dosis administrada de Granisetron se excreta inalterada en orina. La excreción urinaria de los metabolitos supone el 47% de la dosis, aproximadamente. Los metabolitos restantes se excretan en heces. El aclaramiento disminuye en la insuficiencia hepática y el aclaramiento renal es muy pequeño. No parece que sea necesario ajustar la dosis en niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, pero es necesario hacerlo en caso de insuficiencia hepática.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Tras la administración de dosis intravenosas únicas en ancianos, los parámetros farmacocinéticos estuvieron dentro del intervalo encontrado en sujetos no ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal grave, los estudios han demostrado que tras la administración de una dosis intravenosa única, los parámetros farmacocinéticos son habitualmente similares a los encontrados en individuos sanos.

En pacientes con insuficiencia hepática debida a neoplasia hepática, el aclaramiento plasmático total de una dosis intravenosa fue, aproximadamente, la mitad en comparación con pacientes sin insuficiencia hepática. No obstante, no se necesita un ajuste de la dosis. Cuando el volumen de distribución y el aclaramiento total se ajustan por peso corporal, la farmacocinética de Granisetron tras la administración de una dosis intravenosa única es similar en pacientes oncológicos pediátricos y adultos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 2 de septiembre de 2021.

