

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Granisetron NORMON 1 mg/1 ml solución inyectable EFG

Granisetron NORMON 3 mg/3 ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es granisetron.

Cada ml de la solución inyectable contiene 1 mg de granisetron (como hidrocloreto de granisetron).

Excipientes

Cada ml de la solución inyectable contiene 3,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución estéril, transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Granisetron Normon solución inyectable está indicado en adultos en la prevención y el tratamiento de

- náuseas y vómitos agudos, asociados con quimioterapia y radioterapia.
- náuseas y vómitos postoperatorios.

Granisetron Normon solución inyectable está indicado en la prevención de náuseas y vómitos diferidos, asociados a quimioterapia y radioterapia.

Granisetron Normon solución inyectable está indicado en niños de 2 años y mayores para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos agudos asociados con la quimioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (NVIQ y NVIR)

Prevención (náuseas agudas y diferidas)

Debe administrarse una dosis de 1-3 mg (10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de Granisetron Normon solución inyectable bien como inyección intravenosa lenta o como perfusión intravenosa diluida, 5 minutos antes de iniciar la quimioterapia. La solución debe diluirse en 5 ml/mg.

Tratamiento (náuseas agudas)

Debe administrarse una dosis de 1-3 mg (10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de Granisetron Normon solución inyectable, bien como inyección intravenosa lenta o como perfusión intravenosa diluida, durante 5 minutos. La solución debe diluirse en 5 ml/mg. Se pueden administrar dosis posteriores de mantenimiento de granisetron solución inyectable, al menos separadas por 10 minutos. La dosis máxima que se puede administrar durante 24 horas no debe exceder 9 mg.

Combinación con un corticosteroide

La eficacia de granisetron parenteral puede aumentarse mediante la adición de un corticosteroide por vía intravenosa, p. ej. 8-20 mg de dexametasona administrados antes del comienzo del tratamiento citostático ó 250 mg de metilprednisolona administrados antes del comienzo de la quimioterapia y de nuevo inmediatamente después de finalizar la misma.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de granisetron solución inyectable en niños de 2 años y mayores, en la prevención y en el tratamiento (control) de las náuseas y vómitos agudos asociados con la quimioterapia y en la prevención de las náuseas y vómitos diferidos asociados con la quimioterapia. Una dosis de 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal (hasta un máximo de 3 mg) debe administrarse como perfusión intravenosa, diluida en 10-30 ml de líquido de perfusión y administrada durante 5 minutos antes del comienzo de la quimioterapia. Si fuera necesario, puede administrarse una dosis adicional dentro de un periodo de 24 horas. Esta dosis adicional no debe administrarse hasta al menos 10 minutos después de la perfusión inicial.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Debe administrarse una dosis de 1 mg (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de Granisetron NORMON solución inyectable como una inyección intravenosa lenta. La dosis máxima de granisetron que se puede administrar durante 24 horas no debe exceder 3 mg.

Para la prevención de NVPO, la administración debe completarse antes de la inducción a la anestesia.

Población pediátrica

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer una recomendación posológica. No existe evidencia clínica suficiente en niños para recomendar la administración de la solución inyectable en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada e insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales de uso en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Insuficiencia hepática

Hasta la fecha no hay evidencia de una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes con alteraciones hepáticas. Basándonos en su cinética, mientras no sea necesario ajustar la dosis, granisetron debe utilizarse con cierto grado de precaución en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

Forma de administración

La administración puede realizarse mediante una inyección intravenosa lenta (durante 30 segundos) o como perfusión intravenosa diluida de 20 a 50 ml de líquido de perfusión, y administrarse durante 5 minutos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento puede disminuir la motilidad del intestino inferior, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados tras la administración de granisetron.

Al igual que otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado casos de modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes con arritmias preexistentes o con trastornos de la conducción cardiaca. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con co-morbilidades cardiacas, en tratamiento con quimioterapia cardiotoxicas y/o con anomalías electrolíticas concomitantes (ver sección 4.5).

Se ha notificado hipersensibilidad cruzada entre antagonistas 5-HT₃ (p. ej. dolasetron, ondansetron).

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5-HT₃ en monoterapia, pero sobre todo en combinación con otros fármacos serotoninérgicos (que incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRSN)). Se recomienda una adecuada observación de los pacientes con síntomas de síndrome serotoninérgico.

Granisetron Normon contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto podría tener consecuencias clínicas si el paciente recibe tratamiento simultáneo con medicamentos que alarguen el intervalo QT, y/o con medicamentos arritmogénicos. (ver sección 4.4).

En ensayos realizados en voluntarios sanos, no hay evidencia de interacción alguna entre granisetron y benzodiazepinas (lorazepam), neurolépticos (haloperidol) o antiulcerosos (cimetidina). Además, el granisetron no ha mostrado aparentemente ninguna interacción medicamentosa con la quimioterapia antineoplásica emetógena.

Medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos (que incluyen los ISRS y los IRSN) (ver sección 4.4).

No se ha realizado ningún estudio específico de interacción en pacientes anestesiados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La información sobre el uso de granisetron en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios con animales no revelan ningún efecto tóxico nocivo, directo o indirecto, sobre la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, se aconseja evitar el uso del granisetron durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si granisetron o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Como medida de precaución no debe recomendarse la lactancia durante el tratamiento con granisetron.

Fertilidad

Granisetron no mostró efectos nocivos sobre la capacidad reproductora o en la fertilidad de las ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que granisetron altere la capacidad para conducir vehículos o usar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con granisetron son cefalea y estreñimiento, que pueden ser transitorias, se han notificado modificaciones del ECG con una prolongación del intervalo QT con granisetron (ver secciones 4.4 y 4.5).

Tabla resumen de las reacciones adversas

La tabla siguiente enumera las reacciones adversas que provienen de los ensayos clínicos y de los datos de farmacovigilancia asociados a granisetron y a otros antagonistas 5-HT₃.

Las categorías de frecuencia son éstas:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo anafilaxia y urticaria
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones extrapiramidales y síndrome serotoninérgico.
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes</i>	Prolongación del intervalo QT
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Estreñimiento
<i>Frecuentes</i>	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes</i>	Transaminasas hepáticas elevadas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes</i>	Erupción

*Ocurrió con una frecuencia similar en pacientes que recibían un tratamiento comparador.

Descripción de algunas reacciones adversas

Como ocurre con otros antagonistas 5-HT₃, se han descrito modificaciones del ECG, con una prolongación del intervalo QT con granisetron (ver secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No existe antídoto específico para granisetron. En caso de sobredosis con la inyección, debe administrarse tratamiento sintomático. Con una dosis de hasta 38,5 mg de granisetron en una sola inyección, se han comunicado síntomas leves de cefalea pero ninguna otra secuela.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiemético y antinauseosos, Antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃).
Código ATC: A04AA02.

Mecanismos neurológicos, náuseas y vómitos mediados por la serotonina

La serotonina es el principal neurotransmisor responsable de la émesis tras la quimioterapia y la radioterapia. Los receptores 5-HT₃ presentan tres localizaciones: en las terminaciones nerviosas vagales del tubo digestivo, en la zona gatillo quimiorreceptora del *área postrema* y en el *núcleo del tracto solitario* del centro del vómito en el tronco encefálico. La zona gatillo quimiorreceptora se ubica en el extremo caudal del IV ventrículo (*área postrema*). Esta estructura carece de una barrera hematoencefálica efectiva y detecta la presencia de sustancias eméticas en la circulación general y en el líquido cefalorraquídeo. El centro del vómito se localiza en las estructuras del bulbo raquídeo y recibe sus aferencias principales de las zonas quimiorreceptoras ya citadas, así como información vagal y simpática del intestino.

Tras la exposición a la radiación o a sustancias citotóxicas, las células enterocromafines de la mucosa del intestino delgado, que se encuentran adyacentes a las neuronas vagales aferentes con receptores 5-HT₃, liberan serotonina (5-HT). La serotonina liberada activa las neuronas vagales a través de los receptores 5-HT₃ y, en última instancia, se produce una respuesta emética intensa mediada a través de la zona gatillo quimiorreceptora del *área postrema*.

Mecanismo de acción

Granisetron es un antiemético potente y un antagonista sumamente selectivo de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃). Los estudios de unión a radioligandos han revelado que su afinidad por otros tipos de receptores, incluyendo los receptores 5-HT y D₂ de dopamina, resulta insignificante.

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y radioterapia

Granisetron administrado por vía intravenosa, previene las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia antineoplásica en adultos y niños de 2 a 16 años de edad.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Granisetron administrado por vía intravenosa resulta eficaz en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en adultos.

Propiedades farmacológicas del granisetron

Se ha descrito la interacción de granisetron con medicamentos neurotrópicos y otros principios activos, a través de su actividad sobre el citocromo P 450 (ver sección 4.5).

Los estudios *in vitro* señalan que la subfamilia 3A4 del citocromo P450 (que participa en el metabolismo de algunos de los principales opiáceos) no se altera con el granisetron. A pesar de que el ketaconazol inhibe la oxidación del anillo de granisetron *in vitro*, esta acción no se considera de interés clínico.

A pesar de que se ha observado que los antagonistas de los receptores 5-HT₃ prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4), este efecto carece de relevancia clínica en personas sanas. Sin embargo, es recomendable monitorizar tanto el ECG como las alteraciones clínicas cuando los pacientes son tratados conjuntamente con fármacos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

Uso en pediatría

Candiotti y cols. han notificado la aplicación clínica de granisetron. En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, evaluaron a 157 niños de entre 2 y 16 años de edad sometidos a cirugía programada. La mayoría de los pacientes obtuvieron un control total de las náuseas y vómitos postoperatorios en las 2 primeras horas del postoperatorio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la administración oral es lineal, hasta 2,5 veces la dosis recomendada en adultos. Del programa de búsqueda de dosis está claro que no existe una correlación inequívoca entre la eficacia antiemética y las dosis administradas o las concentraciones plasmáticas de granisetron.

En profilaxis, con un incremento de cuatro veces la dosis inicial de granisetron, no se han encontrado diferencias ni en la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento ni en la duración del control de los síntomas.

Distribución

Granisetron se distribuye ampliamente y su volumen medio de distribución se aproxima a 3 l/kg. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 65% aproximadamente.

Biotransformación

Granisetron se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación seguido de conjugación. Los principales compuestos son el 7-OH-granisetron y su derivado sulfatado y conjugados glucuronidos. Aunque se han observado propiedades antieméticas en el 7-OH-granisetron y en el granisetron indazolina N-desmetilado, es poco probable que estos compuestos contribuyan significativamente a la actividad farmacológica de granisetron en el ser humano.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos indican que la vía metabólica principal del granisetron es inhibida por el ketoconazol, lo que hace pensar en un metabolismo mediado por la subfamilia 3A del citocromo P-450 (ver sección 4.5).

Eliminación

El aclaramiento ocurre fundamentalmente a través del metabolismo hepático. La excreción urinaria media del granisetron inalterado representa el 12% de la dosis, mientras que la de los metabolitos asciende al 47% de la dosis. El resto se elimina por las heces en forma de metabolitos. La semivida plasmática media de los pacientes tratados por las vías oral e intravenosa es de unas 9 horas aproximadamente, con una gran variabilidad interindividual.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los datos de los pacientes con insuficiencia renal grave indican que los parámetros farmacocinéticos medidos después de administrar una sola dosis intravenosa, son generalmente similares a los de los sujetos sanos.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático total de una dosis administrada por vía intravenosa a pacientes con insuficiencia hepática por lesión neoplásica se redujo prácticamente a la mitad, en comparación con el de los pacientes sin afectación hepática. A pesar de estos cambios, no se precisa ningún ajuste posológico (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos de pacientes de edad avanzada que recibieron dosis únicas por vía intravenosa se hallaban dentro del intervalo observado entre sujetos que no eran de edad avanzada.

Población pediátrica

En los niños, la farmacocinética de las dosis únicas, administradas por vía intravenosa, se parece a la de los adultos, si se normalizan los parámetros correspondientes (volumen de distribución, aclaramiento plasmático total) según el peso corporal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. Los estudios de carcinogenicidad, cuando se utiliza la dosis recomendada en humanos, no muestran un riesgo especial en los seres humanos. Sin embargo, cuando se administra una dosis más alta y durante un periodo prolongado de tiempo, no se puede descartar el riesgo de carcinogenicidad.

Un estudio realizado en canales iónicos cardíacos humanos clonados, ha demostrado que el granisetron tiene el potencial de afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales del potasio HERG. El granisetron ha demostrado que puede bloquear los canales de sodio y de potasio, lo cual afecta tanto a la despolarización como a la repolarización a través de la prolongación de los intervalos PR, QRS y QT. Esta información ayuda a clarificar los mecanismos moleculares por los cuales se asocia con este tipo de fármacos algunos cambios en el ECG (en particular la prolongación de los intervalos QT y QRS). Sin embargo no hay modificación en la frecuencia cardíaca, en la presión sanguínea ni en el trazado del ECG. Si se producen cambios, generalmente carecen de relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada ampolla contiene: cloruro de sodio, ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico (para ajuste de pH) y agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Como precaución general, Granisetrón Normon no debe mezclarse en solución con otros fármacos, a excepción de las soluciones de dilución indicadas en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Granisetrón Normon 1 mg/1 ml:

La solución inyectable está acondicionado en ampollas de vidrio incoloro de tipo I, de una capacidad suficiente para contener 1 ml. Se suministran en envases de 5 ampollas o envases clínicos de 50 ampollas.

Granisetrón Normon 3 mg/3 ml:

La solución inyectable está acondicionado en ampollas de vidrio incoloro de tipo I, de una capacidad suficiente para contener 3 ml. Se suministran en envases de 1 y 5 ampollas o envases clínicos de 50 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Eliminación:

Las mezclas tendrán un periodo de validez de 24 horas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Preparación de la dilución:

Para un sólo uso. Diluir antes de usar.

El medicamento necesita diluirse antes de administrarse como inyección o perfusión.

Adultos:

- Para preparar la dosis de 1 mg, se debe retirar de la ampolla 1 ml y diluir con 5 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se deben utilizar otros diluyentes.
- Para preparar la dosis de 3 mg, se extrae la dosis adecuada y se diluye con la solución de perfusión hasta un volumen total de 20 a 50 ml con cualquiera de las siguientes soluciones: cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico al 0,18% con glucosa al 4%, glucosa al 5%, solución de Hartmann, lactato sódico y manitol al 10%. No se deben utilizar otros diluyentes.

Niños:

Para preparar la dosis de 40 microgramos/kg se extrae el volumen apropiado y se diluye con la solución de perfusión hasta un volumen total de 10 a 30 ml. Se puede utilizar cualquiera de las siguientes soluciones: cloruro sódico al 0,9%, cloruro sódico al 0,18% con glucosa al 4%, glucosa al 5%, solución de Hartmann, lactato sódico, manitol al 10%. No se deben utilizar otros diluyentes.

Las diluciones de Granisetrón Normon se deben preparar en el momento de su administración. La solución se debe utilizar inmediatamente después de su dilución. No obstante Granisetrón Normon se mantiene

estable durante 24 horas en las soluciones anteriormente mencionadas cuando se conserva a 25°C con iluminación interior normal (luz diurna natural complementada con luz fluorescente).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760

Tres Cantos- Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Granisetron NORMON 1 mg/1 ml solución inyectable EFG: 70880

Granisetron NORMON 3 mg/3 ml solución inyectable EFG: 70101

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Granisetron NORMON 1 mg/1 ml solución inyectable EFG

Fecha de la primera autorización: 4/05/2009

Fecha de la última renovación de la autorización: 01/08/2013

Granisetron NORMON 3 mg/3 ml solución inyectable EFG:

Fecha de la primera autorización: 29/09/2008

Fecha de la última renovación de la autorización: 18/12/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017

“La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>”