

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Granisetron Aurovitas Spain 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de granisetron como hidrocloreuro de granisetron.

#### Excipiente con efecto conocido

Lactosa (69,38 mg por comprimido recubierto).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Aspecto:

Comprimidos recubiertos con película, triangulares, biconvexos, de color blanco, con la marca “G1” en una de las caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Granisetron comprimidos está indicado en adultos en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos agudos, asociados a quimioterapia y radioterapia.

Granisetron comprimidos está indicado en adultos en la prevención de náuseas y vómitos diferidos, asociados a quimioterapia y radioterapia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

1 mg dos veces al día o 2 mg una vez al día hasta una semana tras radioterapia o quimioterapia. La primera dosis de Granisetron Aurovitas Spain debe administrarse en la hora anterior al comienzo del tratamiento. Se ha utilizado dexametasona de forma concomitante a dosis de hasta 20 mg una vez al día por vía oral.

##### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de granisetron comprimidos en niños no ha sido aún establecida. No hay datos disponibles.

##### *Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal*

Su uso no requiere precauciones especiales en pacientes de edad avanzada o en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### *Insuficiencia hepática*

No existe evidencia hasta la fecha de un aumento en la incidencia de acontecimientos adversos en pacientes con trastornos hepáticos. En base a su cinética, aunque no es necesario un ajuste de dosis, granisetron debe utilizarse con un cierto grado de precaución en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

### Forma de administración

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dado que granisetron puede reducir la motilidad de la parte inferior del intestino, los pacientes con signos de obstrucción intestinal sub-aguda deben ser monitorizados tras su administración.

Al igual que otros antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, se han notificado modificaciones del ECG (electrocardiograma) incluyendo 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, deberá tenerse 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 sensibilidad cruzada entre antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (p.ej. dolasteron, ondansetron).

### Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> en monoterapia, pero sobre todo en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (que incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN). Se recomienda una adecuada observación de los pacientes con síntomas de síndrome serotoninérgico.

### Población pediátrica

La evidencia clínica existente es insuficiente para recomendar la administración de estos comprimidos a niños.

### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Al igual que otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, se han notificado con granisetron casos de modificaciones del ECG incluyendo prolongación del intervalo QT. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes tratados concurrentemente con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o arritmogénicos (ver sección 4.4).

En estudios en sujetos sanos, no se ha indicado evidencia de interacción alguna entre granisetron y benzodiazepinas (lorazepam), neurolepticos (haloperidol) o medicamentos antiulcerosos (cimetidina).

Además, granisetron no ha mostrado ninguna interacción aparente con quimioterapias oncológicas emetógenas.

No se han llevado a cabo estudios de interacción específicos en pacientes anestesiados.

#### Medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos (que incluyen los ISRS y los IRSN) (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos del uso de granisetron en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de granisetron durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si granisetron o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Como medida de precaución, no debe aconsejarse la lactancia durante el tratamiento con Granisetron Aurovitas Spain.

#### Fertilidad

Granisetron no produjo efectos perjudiciales en ratas sobre la fertilidad o la función reproductiva.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Granisetron Aurovitas Spain sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente para granisetron son cefalea y estreñimiento, que pueden ser transitorias. Se han notificado cambios en el ECG incluyendo prolongación del intervalo QT con granisetron (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Tabla resumen de las reacciones adversas

El listado siguiente de reacciones adversas se deriva de datos procedentes de ensayos clínicos y experiencia poscomercialización con granisetron y otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.

La categoría de frecuencias es la siguiente:

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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones de hipersensibilidad, p.ej. anafilaxia, urticaria
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuentes</i>	Insomnio

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones extrapiramidales Síndrome serotoninérgico
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Prolongación del intervalo QT
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Estreñimiento
<i>Frecuentes</i>	Diarrea
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Frecuentes</i>	Transaminasas hepáticas elevadas*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Erupción

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

#### Descripción de algunas reacciones adversas

Al igual que otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, se han notificado con granisetron modificaciones del ECG incluyendo prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Como con otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, disfunción de la autonomía y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de granisetron y otros medicamentos serotoninérgicos (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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

No hay un antídoto específico para granisetron.

En caso de sobredosis con los comprimidos, debe administrarse tratamiento sintomático. Se han notificado dosis de hasta 38,5 mg de granisetron en inyección única con síntomas de cefalea leve, pero sin ninguna otra secuela notificada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, antagonistas de receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), código ATC: A 04 AA02.

#### Mecanismos neurológicos, náuseas y vómitos mediados por la serotonina

La serotonina es el principal neurotransmisor responsable de la emesis tras la quimioterapia y la radioterapia. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> 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 encuentra 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-HT<sub>3</sub>, liberan serotonina (5-HT). La serotonina liberada activa las neuronas vagales a través de los receptores 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub>). Los estudios de unión a radioligandos han revelado que su afinidad por otros tipos de receptores, incluyendo los receptores 5-HT y D<sub>2</sub> de dopamina, resulta insignificante.

### Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia

Granisetron administrado por vía oral resulta eficaz en la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia antineoplásica en adultos.

### Náuseas y vómitos postoperatorios

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

### Propiedades farmacológicas de granisetron

Se ha descrito la interacción de granisetron con medicamentos neurótrópicos 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 ketoconazol 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-HT<sub>3</sub> 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).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la administración oral es lineal, hasta 2,5 veces la dosis recomendada en adultos. Sin embargo, del programa ampliado de búsqueda de dosis que la acción antiemética no tiene una correlación inequívoca ni con la dosis administrada ni con 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.

### Absorción

Granisetron se absorbe de forma rápida y completa, pero su biodisponibilidad por vía oral se reduce hasta en un 60% como consecuencia del metabolismo de primer paso. En general, la ingesta de alimentos no modifica la biodisponibilidad por vía oral.

### 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

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

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos indican que la vía metabólica principal del granisetrón 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 granisetrón 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, 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).

#### Población pediátrica

No se recomienda la administración de los comprimidos en niños.

#### Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos en 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.

### **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 granisetrón tiene el potencial de afectar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales del potasio HERG. Granisetrón 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 importancia clínica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Lactosa

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato de sodio (tipo A) -de patata-

Hipromelosa

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Opadry II 85F 18378 blanco, compuesto de:

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC (blanco)/aluminio.

Tamaños de envase: 5, 10 y 100 (10x10) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D  
28036 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.577

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2022