

Granisetron STADA

M R F**STADA Nordic**

Filmdragerad tablett 1 mg

(Runda, vita eller vitaktiga filmdragerade tabletter, märkta med "GS" på ena sidan och utan märkning på den andra sidan)

Antiemetika, Serotonin (5-HT₃) antagonister**Aktiv substans:**

Granisetron

ATC-kod:

A04AA02

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Granisetron STADA filmdragerad tablett 1 mg och 2 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-05-05.

Indikationer

Granisetron Stada är indicerat hos vuxna för att förbygga och lindra akut illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling.

Granisetron Stada är indicerad hos vuxna för att förebygga fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Dosering

Dosen är 1 mg två gånger dagligen eller 2 mg en gång dagligen upp till en vecka efter strålbehandling eller kemoterapi. Första dosen intas 1 timme innan behandlingen påbörjas. Dexametason har använts samtidigt i doser upp till 20 mg en gång dagligen peroralt.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för granisetron tabletter för barn har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Äldre och nedsatt njurfunktion:

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs för användning till äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Hittills finns det inga belägg för en ökad incidens av biverkningar hos patienter med leversjukdomar.

Mot bakgrund av granisetrons kinetik, när dosjustering inte är nödvändig, bör det användas med viss försiktighet till denna patientgrupp (se "Farmakokinetik").)

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljs hela med vatten.

Varningar och försiktighet

Då granisetron kan minska tarmmotiliteten i nedre delen av tarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering av granisetron.

Liksom för andra 5-HT₃-antagonister har EKG-förändringar inklusive förlängning av QT-intervall rapporterats för granisetron. Hos patienter med tidigare arytmier eller störningar i hjärtats retledningssystem kan detta ha klinisk betydelse. Därför bör försiktighet iakttas hos patienter med hjärtsjukdom, som behandlas med hjärttoxisk kemoterapi och/eller som samtidigt har elektrolytrubbningar (se avsnitt 'Interaktioner').

Korskänslighet mellan 5-HT₃-antagonister (t ex dolasetron, ondansetron) har rapporterats.

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom har rapporterats vid användning av 5-HT₃-antagonister, antingen ensamt, men mestadels i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva

serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende symtom som liknar serotonininsyndrom rekommenderas.

Pediatrik population

Det finns otillräckliga kliniska bevis för att rekommendera administrering av dessa tabletter till barn.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

Detta läkemedel innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Liksom för andra 5-HT₃-antagonister har EKG-förändringar inklusive QT-förlängning rapporterats för granisetron. Hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och/eller kan orsaka arytmi, kan detta få kliniska konsekvenser (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Studier på friska frivilliga har inte givit belägg för interaktion mellan granisetron och bensodiazepiner (lorazepam), neuroleptika (haloperidol) eller medel mot ulcus (cimetidin). Granisetron har inte heller visat någon tydlig läkemedelsinteraktion med emetogena kemoterapier.

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts hos patienter under anestesi.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Serotoninsyndrom efter samtidig användning av 5-HT₃-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) har rapporterats (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Graviditet

Det finns begränsat med data från användning av granisetron hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på reproduktionstoxicitet (se "Prekliniska uppgifter"). Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av granisetron under graviditet.

Amning

Uppgift saknas om granisetron eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en försiktighetsåtgärd bör amning avrådas under behandling med granisetron.

Fertilitet

Hos råtta hade granisetron inga skadliga effekter på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

Trafik

Granisetron har ingen eller obetydlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna för granisetron är huvudvärk och förstoppning, vilka kan vara övergående. EKG-förändringar inklusive QT-förlängning har rapporterats med granisetron (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Interaktioner').

Tabell med biverkningar

Nedanstående tabell med biverkningar i samband med användning av granisetron eller andra 5-HT₃ antagonister härrör från kliniska prövningar och data efter marknadsintroduktionen.

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, urtikaria
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Extrapyramidala reaktioner
Mindre vanliga	

Immunsystemet	
	Serotoninsyndrom (se även avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Interaktioner')
Hjärtat	
Mindre vanliga	QT-förlängning
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjning av transaminaser*
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hudutslag

*Förekom med liknande frekvens hos patienter som fick jämförande behandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Som för andra 5-HT₃ antagonister har EKG-förändringar inklusive QT-förlängning rapporterats för granisetron (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Interaktioner').

Som för andra 5-HT₃-antagonister har fall av serotoninsyndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom dysfunktion och neuromuskulära avvikelser) rapporterats efter samtidig användning av granisetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Interaktioner').

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot granisetron. Vid fall av överdosering med tabletterna bör symptomatisk behandling ges. Doser upp till 38,5 mg granisetron som intravenös engångsdos har rapporterats med symptom på lätt huvudvärk men inga andra rapporterade symptom.

Farmakodynamik

Neurologiska mekanismer, serotoninmedierat illamående och kräkning

Serotonin är den huvudsakliga neurotransmittorn som är ansvarig för emes efter kemoterapi eller strålbehandling. 5-HT₃ receptorerna är lokaliserade på tre ställen: terminaler av vagusnerv i det gastrointestinala området och "chemoreceptor trigger zones" lokaliserade i *area postrema* och *nucleus tractus solitarius* vid kräkningscentrum i hjärnstammen. "Chemoreceptor trigger zones" är lokaliserade vid det kaudala slutet av den fjärde ventrikeln (*area postrema*). Denna struktur saknar en effektiv blod-hjärnbarriär och kommer att detektera emetiska ämnen i både den systemiska cirkulationen och cerebrospinalvätska. Kräkningscentrum är

lokaliserat i hjärnstammens medullära strukturer. Det får i huvudsak input från "chemoreceptor trigger zones" och en vagus och sympatisk input från tarmen.

Efter exponering för strålbehandling eller cytotoxiska substanser, utsöndras serotonin (5-HT) från enterokromaffina celler i tunntarmens slemhinna, vilken är angränsande till vagala afferenta neuroner på vilka 5-HT₃ receptorer är lokaliserade. Det utsöndrade serotoninet aktiverar vagala neuroner via 5-HT₃ receptorer vilka slutligen leder till en svår emetisk respons medierad via "chemoreceptor trigger zone" inom *area postrema*.

Verkningsmekanism

Granisetron är ett potent antiemetikum och en mycket selektiv antagonist till 5-hydroxytryptamin (5-HT₃) receptorer.

Radioligandstudier har visat att granisetron har en försumbar affinitet till andra receptortyper, inklusive 5-HT och dopamin D₂-bindningsställen.

Kemoterapi- och strålbehandlingsinducerat illamående och kräkning

Oralt administrerat granisetron har visats förebygga illamående och kräkning associerat med kemoterapi hos vuxna.

Postoperativt illamående och kräkning

Oralt administrerat granisetron har visats vara effektivt att förebygga och behandla postoperativt illamående och kräkning hos vuxna.

Farmakologiska egenskaper av granisetron

Interaktion med neurotrofa substanser och andra aktiva substanser på grund av dess aktivitet på cytokrom P450 har rapporterats (se "Interaktioner").

In vitro studier har visat att undergruppen till cytokrom P450, 3A4 (involverade i metabolismen av vissa av de viktigaste narkotiska medlen), inte förändras av granisetron. Trots att ketokonazol har visats hämma ringoxidation av granisetron *in vitro*, anses inte denna mekanism som kliniskt relevant.

Även om QT-förlängning har observerats med 5-HT₃ receptorantagonister (se "Varningar och försiktighet"), är denna effekt av sådan förekomst och omfattning att den inte har någon klinisk betydelse hos friska personer. Det är ändå lämpligt att övervaka både EKG och kliniska avvikelser när patienter som samtidigt får läkemedel som är kända att förlänga QT behandlas (se "Interaktioner").

Farmakokinetik

Farmakokinetiken vid oral administrering är linjär upp till 2,5 gånger den rekommenderade dosen hos vuxna. Det framgår av det omfattande dose-finding programmet att den antiemetiska effekten inte är entydigt korrelerat med vare sig administrerade doser eller plasmakoncentrationer av granisetron.

En fyrfaldig ökning av den initiala profylaxdosen av granisetron gjorde ingen skillnad när det gäller andelen av patienter som svarar på behandlingen eller hur länge symtomen kontrolleras.

Absorption:

Granisetron absorberas snabbt och fullständigt, men oral biotillgänglighet minskas till cirka 60 % som ett resultat av förstapassagemetabolism. Oral biotillgänglighet påverkas normalt inte av föda.

Distribution:

Granisetron har en omfattande distribution med en genomsnittlig distributionsvolym på cirka 3 l/kg. Plasmaproteinbindningen är cirka 65 %.

Biotransformation:

Granisetron metaboliseras primärt i levern via oxidation följt av konjugering. De huvudsakliga metaboliterna är 7-OH-granisetron och dess sulfat och glukuronidkonjugat. Trots att antiemetiska egenskaper har observerats för 7-OH-granisetron och indazolin N-desmetyl granisetron är det osannolikt att dessa bidrar signifikant till den farmakologiska aktiviteten av granisetron i människa.

Mikrosomala studier i levern *in vitro* har visat att granisetrons viktigaste metaboliseringsväg hämmas av ketokonazol, vilket tyder på att metabolismen medieras av undergruppen cytokrom P450 3A (se "Interaktioner").

Eliminering:

Clearance sker huvudsakligen genom metabolism i levern. I urin utsöndras i genomsnitt 12 % av dosen som oförändrat granisetron och cirka 47 % av dosen som metaboliter. Resten utsöndras i feces som metaboliter. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma hos patienter efter oral och intravenös administrering är cirka 9 timmar, med stor interindividuell variabilitet.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper:

Njursvikt

Hos patienter med allvarlig njursvikt, tyder data på att farmakokinetiska parametrar efter en intravenös singeldos i stort sett är desamma som hos friska försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av neoplasmi som involverar levern var totala plasmaclearance efter en intravenös dos ungefär hälften jämfört med patienter utan leverpåverkan. Trots dessa förändringar är dosjustering inte nödvändig (se "Dosering").

Pediatrisk population

Dessa tabletter rekommenderas inte till barn.

Äldre patienter

Efter intravenösa singeldoser till äldre försökspersoner, låg de farmakokinetiska parametrarna inom samma intervall som hos försökspersoner som inte var äldre.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, reproduktionstoxikologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier visade inte några särskilda risker för människa vid användning med rekommenderad dos för människa. När det ges i högre doser och under en längre tid kan emellertid risken för karcinogenicitet inte uteslutas.

En studie på klonade humana jonkanaler från hjärta har visat att granisetron har potential att påverka hjärtats repolarisation via blockad av HERG kaliumkanaler. Det har visat sig att granisetron blockerar både natrium- och kaliumkanaler, vilket potentiellt kan påverka både depolarisering och repolarisering genom att förlänga PR-, QRS- och QT-intervallen. Dessa data bidrar till att klargöra den molekylära mekanismen genom vilka några av EKG-förändringarna associerade med denna grupp av ämnen (särskilt QT- och QRS-förlängning) sker. Hjärtfrekvensen, blodtrycket eller EKG påverkas dock inte. Om det sker en påverkan, är den vanligtvis utan klinisk betydelse.

Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg granisetron (som hydroklorid).

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg granisetron (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 55,780 mg laktosmonohydrat.

Varje tablett innehåller 111,560 mg laktos monohydrat.

Fullständig förteckning över hjälpämnen:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hypromellos (E464)

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat (E470b)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för granisetron är framtagen av företaget hameln pharma för Granisetron Hameln

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av granisetron kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att granisetron är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Granisetron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Appendix 1 - Template for environmental information at www.fass.se

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av granisetron kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att granisetron är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Granisetron har låg potential att bioackumuleras.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) =$$

$$1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 5.16 \cdot 10^{-7} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.0622 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

No ecotoxicological study results are available, hence the PNEC ($\mu\text{g/L}$) could not be estimated.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio could not be calculated due to lack of data and therefore justifies the phrase: "Risk of environmental impact of granisetron cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available".

However, according to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of granisetron is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 $\mu\text{g/L}$.

Degradation

No degradation data are available, hence justifies the phrase: "The potential for persistence of granisetron cannot be excluded, due to lack of data".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = 1.9 (experimental by unknown method) (Ref II)

Justification for bioaccumulation phrase:

Since $\log \log P < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Granisetron is metabolized primarily in the liver by oxidation followed by conjugation. The major compounds are 7-OH-granisetron and its sulphate and glucuronide conjugates. Although antiemetic properties have been observed for 7-OH-granisetron and indazoline N-desmethyl granisetron, it is unlikely that these contribute significantly to the pharmacological activity of granisetron in man. Urinary excretion of unchanged granisetron averages 12% of dose while that of metabolites amounts to about 47% of dose. The remainder is excreted in faeces as metabolites.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_
- II. Drugbank online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00889>. Retrieved 2022-06-23.

III. SmPC Granisetron Hameln 1 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning. MA no. 25505 (2020-06-15).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 1 mg Runda, vita eller vitaktiga filmdragerade tabletter, märkta med "GS" på ena sidan och utan märkning på den andra sidan

10 tablett(er) blister, 606:88, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Filmdragerad tablett 2 mg Runda, vita eller vitaktiga filmdragerade tabletter, märkta med "GS2" på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

5 tablett(er) blister, 606:88, F, Övriga förskrivare: tandläkare