

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Granisym 1 mg filmdragerade tabletter

Granisym 2 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller granisetronhydroklorid motsvarande 1 mg granisetron.

Varje filmdragerad tablett innehåller granisetronhydroklorid motsvarande 2 mg granisetron.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1 mg tablett innehåller 69,38 mg laktosmonohydrat.

Varje 2 mg tablett innehåller 138,76 mg laktos monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Granisym 1 mg tillhandahålls som vita till benvita, trekantiga, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "G1" på ena sidan och släta på den andra sidan, med en längd på ca 7,40 mm och en bredd på ca 7,10 mm.

Granisym 2 mg tillhandahålls som vita till benvita, trekantiga, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "G2" på ena sidan och släta på den andra sidan, med en längd på ca 8,80 mm och en bredd på ca 8,43 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Granisym är indicerade hos vuxna för att förbygga och behandla akut illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling.

Granisym är indicerade hos vuxna för att förebygga fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen är 1 mg två gånger dagligen eller 2 mg en gång dagligen upp till en vecka efter strålbehandling eller kemoterapi. Första dosen av Granisym 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.

## Särskilda populationer

### *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 avsnitt 5.2.).

## Administreringssätt

Tabletterna ska sväljs hela med vatten för att undvika skada på filmdrageringen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 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-HT<sub>3</sub>-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 iaktas hos patienter med hjärtsjukdom, som behandlas med hjärttoxisk kemoterapi och/eller som samtidigt har elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.5).

Korskänslighet mellan 5-HT<sub>3</sub>-antagonister (t ex dolasetron, ondansetron) har rapporterats.

Serotoninsyndrom har rapporterats vid användning av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, antingen ensamt, men mestadels i kombination med andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Lämplig observation av patienter avseende symptom som liknar serotoninsyndrom rekommenderas.

## Pediatrisk population

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

## Hjälpämnen

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Liksom för andra 5-HT<sub>3</sub>-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-intervall och/eller kan orsaka arytmier, kan detta få kliniska konsekvenser (se avsnitt 4.4).

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-HT<sub>3</sub>-antagonister och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns begränsat mängd data från användning av granisetron hos gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av granisetron under graviditet.

##### Amning

Det är okänt om granisetron eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en försiktighetsåtgärd bör amning avrådas under behandling med Granisym.

##### Fertilitet

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Granisym har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 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 4.4 och 4.5).

##### Tabell med biverkningar

Nedanstående tabell med biverkningar i samband med användning av granisetron eller andra 5-HT<sub>3</sub> antagonister härrör från kliniska prövningar och data efter marknadsintroduktionen.

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

| Organsystem                        | Frekvens       | Biverkning                                                                 |
|------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Immunsystemet                      | Mindre vanliga | Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, urtikaria                      |
| Psykiatriska tillstånd             | Vanliga        | Sömnlöshet                                                                 |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Huvudvärk                                                                  |
|                                    | Mindre vanliga | Extrapyramidala reaktioner, Serotoninsyndrom (se även avsnitt 4.4 och 4.5) |
| 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-HT<sub>3</sub> antagonister har EKG-förändringar inklusive QT-förlängning rapporterats för granisetron (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Som för andra 5-HT<sub>3</sub>-antagonister har fall av serotonin syndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom dysfunktion och neuromuskulära avvikelser) rapporterats efter samtidig användning av granisetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 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.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, Serotonin (5-HT<sub>3</sub>) antagonister.

ATC-kod: A04A A02

#### Neurologiska mekanismer, serotoninmedierat illamående och kräkning

Serotonin är den huvudsakliga neurotransmittorn som är ansvarig för emes efter kemoterapi eller strålbehandling. 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> receptorer är lokaliserade. Det utsöndrade serotonin aktiverar vagala neuroner via 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub>) receptorer. Radioligandstudier har visat att granisetron har en försumbar affinitet till andra receptortyper, inklusive 5-HT och dopamin D<sub>2</sub>-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 avsnitt 4.5).

*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-HT<sub>3</sub> receptorantagonister (se avsnitt 4.4), 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 avsnitt 4.5).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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 minskar 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 %.

#### Metabolism

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 avsnitt 4.5).

#### 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 neoplasi 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 avsnitt 4.2).

### *Pediatrisk population*

Dessa tabletter rekommenderas inte till barn.

### *Äldre*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Natriumstärkelseglykolat

Hypromellos

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid E171

Hypromellos E464

Makrogol E1521

Polysorbat 80 E433

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Granisym 1 mg filmdragerade tabletter är packade i blisterförpackningar av aluminium/PVC, innehållande 5 eller 10 filmdragerade tabletter.

Granisym 2 mg filmdragerade tabletter är packade i blisterförpackningar av aluminium/PVC, innehållande 1, 5 eller 10 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
611 18 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1 mg: 66544  
2 mg: 66545

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2025-08-25

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-08-25