



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 3887

BUENOS AIRES, 01 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004451-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. Y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GRANITRON / GRANISETRON (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 3mg, aprobada por Certificado N° 46.705.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° **3887**

Que a fojas 97 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GRANITRON / GRANISETRON (COMO CLORHIDRATO), aprobada por Certificado N° 46.705 y Disposición N° 7081/97, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. Y F., cuyos textos constan de fojas 39 a 42, 53 a 56 y 68 a 71, para los rótulos y de fojas 43 a 52, 57 a 67 y 72 a 82, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7081/97 los rótulos autorizados por las fojas 39 a 42 y los prospectos autorizados por las fojas 43 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3887**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.705 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004451-11-8

DISPOSICION N° **3887**

js


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENCIÓN
A.N.M.A.T.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3887**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.705 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. Y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GRANITRON / GRANISETRON (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 3mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7081/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003948-97-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 7081/97.-	Rótulos de fs. 39 a 42, 53 a 56 y 68 a 71, corresponde desglosar de fs. 39 a 42. Prospectos de fs. 43 a 52, 57 a 67 y 72 a 82, corresponde desglosar de fs. 43 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

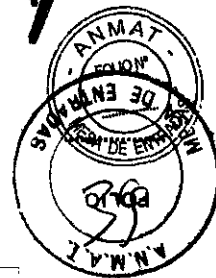
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. Y F., Titular del Certificado de Autorización N° 46.705 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....01 JUN 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004451-11-8

DISPOSICIÓN N° **3887**

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO

**GRANITRON
GRANISETRON 3 mg**

INYECTABLE

USO I.V.

Industria Argentina
Lote

Venta Bajo Receta
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada ampolla contiene:

Granisetron (como clorhidrato)	3 mg
Cloruro de sodio	27 mg
Agua para inyección c.s.p.	3 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 ampolla de 3 mg en 3 ml de solución de Granisetron.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

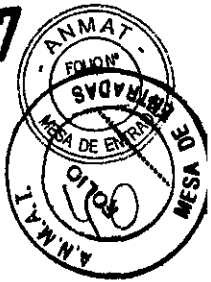
1



LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



GRANITRON (INYECTABLE) 3 8 8 7



ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

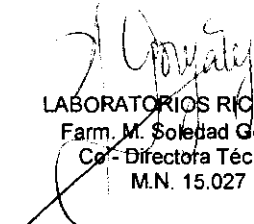
Certificado N°: 46.705

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital

Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico

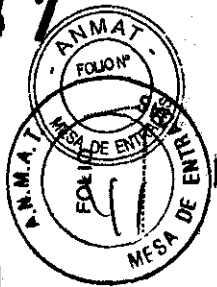
Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 10 ampollas de 3 mg en 3 ml.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co-Directora Técnica
M.N. 15.027

2


LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
ApoDERado



PROYECTO DE ROTULO

**GRANITRON
GRANISETRON 3 mg**

**INYECTABLE
USO I.V.**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina
Lote

Venta Bajo Receta
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Granisetron (como clorhidrato)	3 mg
Cloruro de sodio	27 mg
Agua para inyección c.s.p.	3 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 50 ampollas de 3 mg en 3 ml de solución de Granisetron.

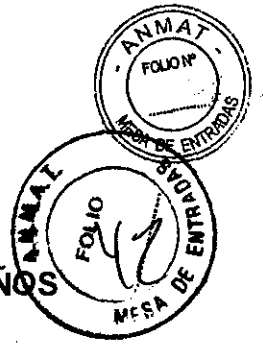
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777



GRANITRON (INYECTABLE)



MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

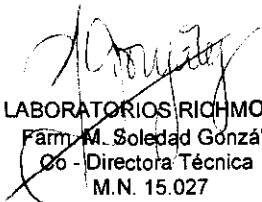
Certificado N°: 46.705

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital

Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico

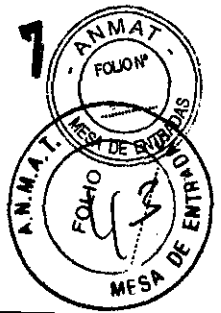
Fecha de la última revisión: / /

Nota: Igual texto para las presentaciones de 100 ampollas de 3 mg en 3 ml.


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. M. Soledad González
C6 - Directora Técnica
M.N. 15.027

4


LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



PROYECTO DE PROSPECTO

GRANITRON
GRANISETRON 3 mg

INYECTABLE
USO I.V.

Industria Argentina
Lote

Venta Bajo Receta
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Granisetron (como clorhidrato)	3 mg
Cloruro de sodio	27 mg
Agua para inyección c.s.p.	3 ml

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Antiemético. Antinauseoso. Código ATC: A04AA02

INDICACIONES

Granisetron está indicado para:

- La prevención de las náuseas y /o vómitos asociados con cursos iniciales y repetidos emetogénicos de terapia para el cáncer, que incluyen altas dosis de cisplatino.
- La prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos. De igual manera que con otros antieméticos, no se recomienda la profilaxis de rutina en pacientes en quienes se esperan pocas náuseas y/o vómitos después de la cirugía. En pacientes en quienes deben evitarse las náuseas y/o vómitos durante el periodo postoperatorio, Granisetron está recomendado aun cuando la incidencia de náuseas y /o vómitos postoperatorios sea baja.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Granisetron es un antagonista del receptor 5-HT₃ con pequeña o nula afinidad por otros receptores serotoninérgicos que incluyen 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5HT_{1B/C}, 5-HT₂, por alfa 1, alfa 2 o beta adrenoreceptores, por el receptor dopaminérgico D₂ o para histaminérgico H₁, benzodiazepina, receptores a picrotóxina u opioides.

Los receptores a serotonina del tipo 5-HT₃ están localizados periféricamente sobre las terminales nerviosas vagales y centralmente en la zona quimiorreceptora gatillo del área postrema. Durante el vómito inducido por la quimioterapia, las células enterocromafines mucosas liberan serotonina, que estimula los receptores 5-HT₃. Esto evoca una descarga aferente vagal y puede inducir el vómito. Estudios en animales demostraron que, en unión a los receptores 5-HT₃, Granisetron bloquea la estimulación de la serotonina y el vómito subsiguiente posterior al estímulo emetogénico como el cisplatino. En el modelo animal con ferrets, una única inyección de Granisetron previno el vómito debido a las altas dosis de cisplatino o detuvo el vómito dentro de los 5 a 30 segundos.

En la mayoría de los estudios en humanos, Granisetron tuvo un pequeño efecto sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca o el ECG; no hubo evidencia de efecto sobre la prolactina plasmática o sobre las concentraciones de aldosterona en otros estudios.

Propiedades farmacocinéticas

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

En pacientes adultos con cáncer que están bajo quimioterapia y en voluntarios, los datos farmacocinéticos medios obtenidos de una infusión de una dosis única de 40 µg/kg de Granisetron inyectable se muestran en la *Tabla 1*.

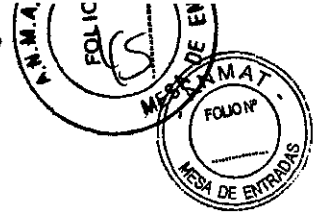
Tabla 1- Parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos con cáncer bajo quimioterapia y en voluntarios, luego de una inyección de una dosis intravenosa única de 40 µg/kg

	Concentración plasmática máxima (ng/ml)	Semivida plasmática en fase terminal (h)	Clearance total (l/h/kg)	Volumen de distribución (l/kg)
Pacientes con cáncer				
Promedio	63,8 *	8,95*	0,38*	3,07*
Rango	18,0 a 176	0,90 a 31,1	0,14 a 1,54	0,85 a 10,4



Laboratorios
RICHMOND

3887
GRANITRON (INYECTABLE)



Voluntarios				
21 a 42 años				
Promedio	64,3 **	4,91**	0,79**	3,04**
Rango	11,2 a 182	0,88 a 15,2	0,20 a 2,56	1,68 a 6,13
65 a 81 años				
Promedio	57,0**	7,69 **	0,44**	3,97**
Rango	14,6 a 153	2,65 a 17,7	0,17 a 1,06	1,75 a 7,01

* infusión de 5 minutos

** infusión de 3 minutos

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 65% y el Granisetron se distribuye libremente entre el plasma y los glóbulos rojos.

Metabolismo

El metabolismo de Granisetron involucra la N- desmetilación y la oxidación del anillo aromático seguido por conjugación. Estudios microsomales hepáticos *in vitro* demostraron que la vía principal del metabolismo de Granisetron es inhibida por ketoconazol, sugiriendo que el metabolismo está mediado por la subfamilia del citocromo P450 3 A. Estudios en animales sugieren que algunos de los metabolitos pueden tener actividad antagonista de los receptores 5-HT₃.

Eliminación

El clearance predominante es el metabolismo hepático. En voluntarios sanos, aproximadamente el 12% de la dosis administrada es eliminada inalterada en la orina en 48 horas. El remanente de la dosis es excretada como metabolitos, el 49% en la orina, y el 34% en las heces.

Sexo

Hubo una variabilidad intra e individual alta en estos estudios. No se encontró diferencia entre la AUC media entre hombres y mujeres, aunque los hombres tuvieron generalmente un C_{máx} mayor.

Empleo en ancianos

Los rangos en los parámetros farmacocinéticos en voluntarios ancianos (edad promedio 71 años) a los que se les administró 40 µg/kg de dosis intravenosa de Granisetron inyectable, fueron generalmente similares a aquellos en voluntarios sanos jóvenes; los valores promedios fueron más bajos para el clearance y más largos para la semivida en los pacientes ancianos.

Empleo en pacientes pediátricos

Un estudio farmacocinético en pacientes pediátricos con cáncer (2 a 16 años) a los que se les administró 40 µg/kg de dosis intravenosa de Granisetron inyectable, mostraron que el volumen de distribución y el clearance total

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

7

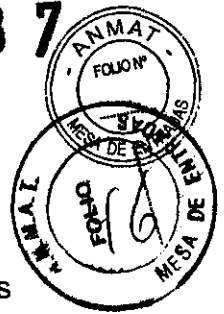
LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



Laboratorios
RICHMOND

GRANITRON (INYECTABLE)

3 8 8 7



aumentaron con la edad. No se observó relación con la edad para las concentraciones plasmáticas máximas o para la semivida plasmática en fase terminal. Cuando el volumen de distribución y el clearance total son ajustados para el peso corporal, la farmacocinética del Granisetron es similar en pacientes pediátricos y adultos con cáncer.

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance total de Granisetron no fue afectado en pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron una dosis intravenosa única de 40 µg/kg de Granisetron inyectable.

Pacientes con insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática debida a hígado neoplásico mostró que el clearance total fue aproximadamente reducido a la mitad comparado con los pacientes con insuficiencia hepática. Dada la amplia variabilidad en los parámetros farmacocinéticos observados en los pacientes, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Náuseas y vómitos postoperatorios

En pacientes adultos (rango de edad 18 a 64 años) que se recuperan de cirugía electiva y reciben anestesia general balanceada, los datos farmacocinéticos medios obtenidos de una dosis única de 1 mg de Granisetron inyectable administrado intravenosamente a lo largo de 30 segundos, se muestra en *Tabla 2*.

Tabla 2 - Parámetros farmacocinéticos en 16 pacientes adultos operados luego de una dosis única de 1 mg de Granisetron por vía intravenosa ¹

	Semivida plasmática en fase terminal (h)	Clearance total (l/h/kg)	Volumen de distribución (l/kg)
Promedio	8,63	0,28	2,42
Rango	1,77 a 17,73	0,07 a 0,71	0,71 a 4,13

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

La dosis recomendada para Granisetron inyectable es de 10 µg/kg administrada intravenosamente dentro de los 30 minutos previos al inicio de la quimioterapia, y únicamente los días que se administra la quimioterapia.

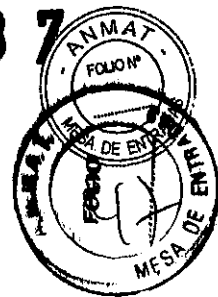
LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



Laboratorios
RICHMOND

GRANITRON (INYECTABLE) 3 8 8 7



Preparación de la infusión

Granisetron inyectable debe ser administrado intravenosamente, o bien sin diluir a lo largo de 30 segundos o diluido con solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5% e infundida a lo largo de 5 minutos.

Como precaución general, Granisetron inyectable no debe ser mezclado en solución con otras drogas. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para evaluar la presencia de material particulado y por descoloración antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad es de 10 µg/kg. Los pacientes pediátricos menores a 2 años no han sido estudiados.

Pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis.

Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios

La dosis recomendada para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios es de 1 mg de Granisetron inyectable, sin diluir, administrado intravenosamente a lo largo de 30 segundos, antes de la inducción de la anestesia o inmediatamente antes de la reversión de la anestesia.

La dosis recomendada para el tratamiento de las náuseas y/o vómitos postquirúrgicos es de 1 mg de Granisetron inyectable, sin diluir administrado intravenosamente a lo largo de 30 segundos.

Pacientes pediátricos

La seguridad y efectividad de Granisetron inyectable no ha sido establecida en pacientes pediátricos para la prevención del tratamiento de las náuseas o vómitos postquirúrgicos.

Pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co-Directora Técnica
M.N. 15.027

LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



Laboratorios
RICHMOND

GRANITRON (INYECTABLE)



CONTRAINDICACIONES

Granisetron inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en pacientes que exhibieron hipersensibilidad a otros receptores antagonistas de 5-HT₃ selectivos.

PRECAUCIONES

Granisetron no es una droga que estimule la motilidad intestinal o gástrica. No debe ser usada en lugar de succión naso gástrica. El uso de Granisetron en pacientes luego de la cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede enmascarar un íleo progresivo y/o distensión gástrica.

No se ha realizado una evaluación adecuada del QT pero se ha reportado prolongación del intervalo QT con el uso de Granisetron. Por lo tanto, Granisetron debe ser usado con cuidado en pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardíaca preexistentes, ya que esto puede desencadenar consecuencias clínicas. Los pacientes con enfermedades cardíacas en quimioterapia cardiopélica con anomalías electrolíticas concomitantes y/o con medicaciones concomitantes que prolonguen el intervalo QT están particularmente en riesgo.

Interacciones con medicamentos

Granisetron no induce o inhibe el citocromo P450 *in vitro*. No hay estudios definitivos sobre interacciones entre drogas para poder examinar las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con otras drogas; sin embargo, en humanos, Granisetron inyectable ha sido administrado en forma segura con drogas que representan benzodiazepinas, neurolépticos y medicaciones antiulcerosas frecuentemente prescritas con tratamientos antieméticos. Granisetron inyectable no parece interactuar con quimioterapias para el cáncer emetogénicas. Debido a que Granisetron se metaboliza por el citocromo P450, los inductores o inhibidores de estas enzimas pueden cambiar el clearance y por lo tanto, la semivida del Granisetron. No hay estudios específicos que se hayan realizado en pacientes anestesiados. Asimismo, la actividad del citocromo P450 3 A4 (involucrado en el metabolismo de parte de

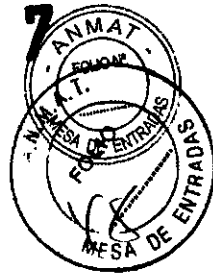
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



Laboratorios
RICHMOND

GRANITRON (INYECTABLE) 3 8 8 7



los principales agentes analgésicos narcóticos) no es modificada por Granisetron *in vitro*.

En estudios microsomales humanos *in vitro*, ketoconazol inhibió la oxidación del anillo de Granisetron. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de las interacciones farmacocinéticas *in vivo* con ketoconazol. En un estudio farmacocinético en humanos, la inducción de enzimas hepáticas con fenobarbital resultó en un aumento del 25% del clearance plasmático total de Granisetron inyectable. Se desconoce la importancia clínica de este cambio.

Con el uso de Granisetron se ha reportado prolongación del intervalo QT. El uso de esta droga en pacientes que son tratados concomitantemente con drogas de las que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o son arritmogénicas, puede desencadenar consecuencias clínicas.

Embarazo

Efectos teratogénicos. Embarazo categoría B.

Se realizaron estudios reproductivos en ratas preñadas a dosis intravenosas de hasta 9 mg/kg/día (54 mg/m²/día, 146 veces la dosis humana recomendada en base al área corporal superficial) y en conejas preñadas a dosis intravenosas de hasta 3 mg/kg/día (35,4 mg/m²/día, 96 veces la dosis humana recomendada en base al área corporal superficial) y no revelaron evidencia de trastornos en la fertilidad o daño al feto debido a Granisetron. No hay, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no son siempre predictivos de la respuesta en seres humanos, esta droga debe ser usada durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si Granisetron es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administra Granisetron en madres que amamantan.

Empleo en pediatría

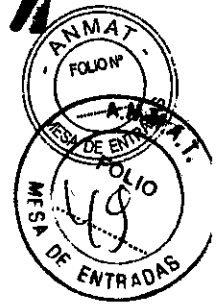
Ver Posología/Dosificación –Modo de administración para el uso en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad. La seguridad y la eficacia de Granisetron inyectable no han sido establecidas en pacientes pediátricos para la prevención o tratamiento de las náuseas o vómitos postoperatorios.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



GRANITRON (INYECTABLE)



Empleo en ancianos

Durante los ensayos clínicos de quimioterapia, 713 pacientes de 65 años de edad o mayor recibieron Granisetron inyectable. La efectividad y la seguridad fueron similares en pacientes de diversas edades.

Durante los ensayos clínicos de náuseas y vómitos postoperatorios, 168 pacientes de 65 años o mayores, de los cuales 47 tenían 75 años o más, recibieron Granisetron inyectable. Los estudios clínicos de Granisetron inyectable no incluyeron suficiente números de sujetos de 65 años edad o mayores para determinar si responden en forma diferente a los individuos más jóvenes. No se han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes jóvenes en los reportes de otras experiencias clínicas.

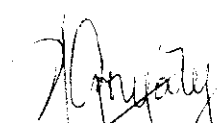
REACCIONES ADVERSAS

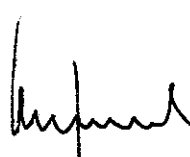
Con el uso de Granisetron inyectable se reportó prolongación del intervalo QT. (Ver Precauciones).

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Las siguientes reacciones han sido reportadas durante ensayos clínicos controlados o en el manejo rutinario de pacientes. Los porcentajes están basados solamente en la experiencia de los ensayos clínicos. La tabla siguiente ofrece las frecuencias comparativas de los cinco eventos adversos más frecuentemente reportados ($\geq 3\%$) en pacientes que recibieron Granisetron inyectable en ensayos clínicos con quimioterapia de un solo día. Estos pacientes recibieron quimioterapia, principalmente cisplatino, y fluidos intravenosos durante un periodo de 24 horas, luego de la administración de Granisetron inyectable.

Los eventos fueron generalmente registrados a lo largo de 7 días posteriores a la administración de Granisetron inyectable. En ausencia de un grupo placebo, no hay certeza de cuántos de estos eventos adversos pueden ser atribuidos a Granisetron, a excepción de la cefalea, que fue claramente más frecuente que en los grupos comparadores.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co-Directora Técnica
M.N. 15.027


LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



Laboratorios
RICHMOND

GRANITRON (INYECTABLE)

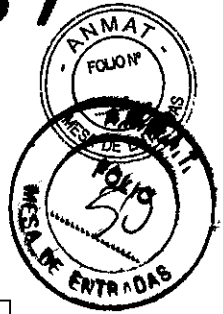


Tabla 3- Eventos adversos principales en ensayos clínicos-quimioterapia de un solo día

	Porcentaje de pacientes con eventos	
	Granisetron inyectable 40 µg/kg (n= 1268)	Comparador ¹ (n=422)
Cefalea	14%	6%
Astenia	5%	6%
Somnolencia	4%	15%
Diarrea	4%	6%
Constipación	3%	3%

¹ metoclopramida/dexametasona y fenotiazina/dexametasona

En más de 3000 pacientes que recibieron Granisetron inyectable (2 a 160 µg/kg) en estudios clínicos de un día solo o en múltiples días con terapias para el cáncer emetogénicas, fueron observados otros eventos adversos más allá de los observados en la Tabla 3; la atribución de muchos de estos eventos adversos es incierta.

-Hepáticos: En ensayos clínicos comparativos, principalmente en regímenes con cisplatino, aumentos de AST y ALT (> 2 veces el límite superior normal) luego de la administración de Granisetron inyectable ocurrieron en el 2,8% y el 3,3 % de los pacientes, respectivamente. Estas frecuencias no tuvieron diferencias significativamente con aquellos observados con los comparadores (AST: 2,1%; ALT 2,4%).

-Cardiovascular: Hipertensión (2%); se han observado raramente hipotensión, arritmias tales como bradicardia sinusal, fibrilación auricular, grados variables de bloqueo A-V, ectopia ventricular que incluye taquicardia no sostenida, y anomalías en el ECG.

-Sistema nervioso central: En menos del 2% de los pacientes fueron observados agitación, ansiedad, estimulación del SNC e insomnio. Raramente ocurrió síndrome extrapiramidal y sólo en presencia de otras drogas asociadas con este síndrome.

-Hipersensibilidad: Se reportaron casos raros de hipersensibilidad, a veces grave (por ej. anafilaxia, acortamiento de la respiración, hipotensión, urticaria).

-Otros: Fiebre (3%), trastornos del gusto (2%), rashes en la piel (1%). En estudios comparativos de días múltiples, ocurrió fiebre más frecuentemente con Granisetron inyectable (8,6%) que con drogas comparativas (3,4% p < 0,014) que incluyen generalmente dexametasona.

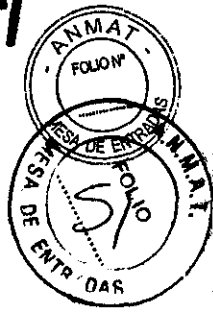
LABORATORIOS RICHMOND
Firma: M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



Laboratorios
RICHMOND

GRANITRON (INYECTABLE) 3 8 8 7



Náuseas y vómitos postquirúrgicos

Tabla 4 - Eventos adversos $\geq 2\%$

	Porcentaje de pacientes con eventos	
	Granisetron inyectable 1 mg (n=267)	Placebo (n=266)
Dolor	10,1	8,3
Constipación	9,4	12,0
Anemia	9,4	10,2
Cefalea	8,6	7,1
Fiebre	7,9	4,5
Dolor abdominal	6,0	6,0
Aumento de enzimas hepáticas	5,6	4,1
Insomnio	4,9	6,0
Bradicardia	4,5	5,3
Mareo	4,1	3,4
Leucocitosis	3,7	4,1
Ansiedad	3,4	3,8
Hipotensión	3,4	3,8
Diarrea	3,4	1,1
Flatulencia	3,0	3,0
Infección	3,0	2,3
Dispepsia	3,0	1,9
Hipertensión	2,6	4,1
Infección en el tracto urinario	2,6	3,4
Oliguria	2,2	1,5
Tos	2,2	1,1

En un estudio clínico realizado en Japón, las clases de eventos adversos difirieron notablemente de aquellas reportadas en la tabla 4. Los eventos adversos reportados en el estudio japonés que ocurrieron en $\geq 2\%$ y que fueron más frecuentes con Granisetron inyectable 1 mg que al utilizar placebo fueron: fiebre (56% a 50%) aumento del esputo (2,7% a 1,7%) y dermatitis (2,7% a 0%).

Seguimiento poscomercialización

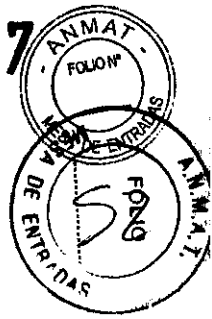
Se reportó prolongación del intervalo QT.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto específico para la sobredosificación de Granisetron inyectable. En casos de sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático. La

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Soledad González
Co - Directora Técnica
M.N. 15.027

LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado



sobredosificación de hasta 38,5 mg de Granisetron clorhidrato inyectable se reportó sin síntomas o únicamente con aparición de una leve cefalea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.**

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 y 10 ampollas de 3 mg en 3 ml de solución de Granisetron para la venta al público, 50 y 100 ampollas para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener entre 15 y 30° C. Proteger de la luz. No congelar.

Estabilidad de la infusión intravenosa

La infusión intravenosa de Granisetron inyectable debe ser preparada al momento de la administración. Sin embargo, Granisetron inyectable demostró ser estable por al menos 24 horas cuando se diluye con cloruro de sodio 0,9% o solución de dextrosa al 5% y almacenada a temperatura ambiente bajo condiciones de iluminación normales.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**


**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD**

Certificado N°: 46.705

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Fecha de la última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Soledad González
Co. Directora Técnica
M.N. 15.027

15



LABORATORIOS RICHMOND
Juan Manuel Artola
Apoderado