Serotonin syndrome
There have been reports of serotonin syndrome with the use of 5-HT3 antagonists either alone, but mostly in combination with other serotonergic drugs (including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Appropriate observation of patients for serotonin syndrome-like symptoms is advised.
This medicinal product contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.
Granisetron Film-coated Tablets are essentially 'sodium free' as they contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose of 2 mg (when taken as two 1 mg tablets, or individually as one 2 mg tablet).
Paediatric population
There is insufficient clinical evidence to recommend administration of these tablets to children.
4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
As for other 5-HT3 antagonists, cases of ECG modifications including QT prolongation have been reported with granisetron. In patients concurrently treated with medicinal products known to prolong QT interval and/or which are arrhythmogenic, this may lead to clinical consequences (see section 4.4).
In studies in healthy subjects, no evidence of any interaction has been indicated between granisetron and benzodiazepines (lorazepam), neuroleptics (haloperidol) or anti-ulcer medicinal products (cimetidine). Additionally, granisetron has not shown any apparent medicinal product interaction with emetogenic cancer chemotherapies.
Serotonergic Drugs (e.g. SSRIs and SNRIs):
There have been reports of serotonin syndrome following concomitant use of 5-HT3 antagonists and other serotonergic drugs (including SSRIs and SNRIs).
4.6 pregnancy and lactation
Pregnancy
There is limited amount of data from the use of granisetron in pregnant women, As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of granisetron during pregnancy.
Breastfeeding
It is unknown whether granisetron or its metabolites are excreted in human milk. As a precautionary measure, breast-feeding should not be advised during treatment with Granisetron Film coated tablets.
4.7 Effects on ability to drive and use machines
Granisetron Film coated tablets have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.
4.8 Undesirable effects
The most frequently reported adverse reactions for Granisetron Film-coated Tablets are headache and constipation, which may be transient. ECG changes including QT prolongation have been reported with Granisetron Film-coated Tablets (see sections 4.4 and 4.5).
The following table of listed adverse reactions is derived from clinical trials and post-marketing data associated with Granisetron Film-coated Tablets and other 5-HT3 antagonists.
Frequency categories are as follows:
Very common: ≥1/10;
Common ≥1/100 to <1/10;
Uncommon ≥1/1,000 to <1/100
Rare ≥1/10,000 to <1/1,000
Very rare <1/10,000
Immune system disorders
Uncommon Hypersensitivity reactions e.g. anaphylaxis, urticaria
Psychiatric disorders
Common Insomnia Nervous system disorders
Very common Headache
Uncommon Extrapyramidal reactions,
Serotonin Syndrome (see also sections 4.4 and 4.5)
Cardiac disorders
Uncommon QT prolongation
Gastrointestinal disorders
Very common Constipation
Common Diarrhoea
Hepatobiliary disorders
Common Elevated hepatic transaminases*
Skin and subcutaneous tissue disorders
Uncommon Rash
*Occurred at a similar frequency in patients receiving comparator therapy
Description of selected adverse reactions
As for other 5-HT3 antagonists, ECG changes including QT prolongation have been reported with granisetron (see sections 4.4 and 4.5).
As with other 5-HT3 antagonists, cases of serotonin syndrome (including altered mental status, autonomic dysfunction and neuromuscular abnormalities) have been reported following the concomitant use of Granisetron Film-coated Tablets and other serotonergic drugs (see sections 4.4 and 4.5).
Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Egyptian Pharmacovigillance centre Email: PV.followup@edaegypt.gov.eg
4.9 Overdose
There is no specific antidote for Granisetron Film coated Tablets. In the case of overdose with the tablets, symptomatic treatment should be given. Doses of up to 38.5 mg of granisetron as a single injection have been reported, with symptoms of mild headache but no other reported sequelae.
5-PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Antiemetics and antinauseants, serotonin (5HT3) antagonists.
Neurological mechanisms, serotonin-mediated nausea and vomiting
Serotonin is the main neurotransmitter responsible for emesis after chemo- or radio-therapy. The 5-HT3 receptors are located in three sites: vagal nerve terminals in the gastrointestinal tract and chemoreceptor trigger zones located in the area postrema and the nucleus tractus solidarius of the vomiting center in the brainstem. The chemoreceptor trigger zones are located at the caudal end of the fourth ventricle (area postrema). This structure lacks an effective blood-brain barrier, and will detect emetic agents in both the systemic circulation and the cerebrospinal fluid. The vomiting centre is located in the brainstem medullary structures. It receives major inputs from the chemoreceptor trigger zones, and a vagal and sympathetic input from the gut. Following exposure to radiation or catotoxic substances, serotonin (5-HT) is released from enterochromaffine cells in the small intestinal mucosa, which are adjacent to the vagal afferent neurons on which 5-HT3 receptors are located. The released serotonin activates vagal neurons via the 5-HT3 receptors which lead ultimately to a severe emetic response mediated via the chemoreceptor trigger zone within the area postrema.
Mechanism of action
Granisetron is a potent anti-emetic and highly selective antagonist of 5-hydroxytryptamine (5-HT3) receptors. Radio ligand binding studies have demonstrated that granisetron has negligible affinity for other receptor typesincluding 5-HT and dopamine D2 binding sites.
Chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting
Granisetron administered orally has been shown to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy in adults.
Post-operative nausea and vomiting
Granisetron administered orally has been shown to be effective for prevention and treatment of post-operative nausea and vomiting in adults.
Pharmacological properties of granisetron
Interaction with neurotropic and other active substances through its activity on P 450-cytochrome has been reported (see section 4.5).
Although QT-prolongation has been observed with 5-HT3 receptor antagonists(see section 4.4), this effect is of such occurrence and magnitude that it does not bear clinical significance in normal subjects. Nonetheless it is advisable to monitor both ECG and clinical abnormalities when treating patients concurrently with drugs known to prolong the QT (see section 4.5).
5.2 Pharmacokinetic properties
Pharmacokinetics of the oral administration is linear up to 2.5-fold of the recommended dose in adults. It is clear from the extensive dose-finding programme that the antiemetic efficacy is not unequivocally correlated with either administered doses or plasma concentrations of granisetron. A fourfold increase in the initial prophylactic dose of granisetron made no difference in terms of either the proportion of patient responding to treatment or in the duration of symptoms control.
Absorption
Absorption of granisetron is rapid and complete, though oral bioavailability is reduced to about 60% as a result of first pass metabolism. Oral bioavailability is generally not influenced by food.
Distribution
Granisetron is extensively distributed, with a mean volume of distribution of approximately 3 l/kg. Plasma protein binding is approximately 65%.
Biotransformation
Granisetron is metabolized primarily in the liver by oxidation followed by conjugation. The major compounds are 7-OH-granisetron and its sulphate and glycuronide 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. In vitro liver microsomal studies show that granisetron's major route of metabolism is inhibited by ketoconazole, suggestive of metabolism mediated by the cytochrome P-450 3A subfamily (see section 4.5).
Elimination
Clearance is predominantly by hepatic metabolism. 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. Mean plasma half-life in patients by the oral and intravenous route is approximately 9 hours, with a wide inter-subject variability.
Pharmacokinetics in special populations
Renal failure
In patients with severe renal failure, data indicate that pharmacokinetic parameters after a single intravenous dose are generally similar to those in normal subjects.
Hepatic impairment
In patients with hepatic impairment due to neoplasic liver involvement, total plasma clearance of an intravenous dose was approximately halved compared to patients without hepatic involvement. Despite these changes, no dosage adjustment is necessary (see section 4.2).
Paediatric population
These tablets are not recommended in children.
Elderly patients
In elderly subjects after single intravenous doses, pharmacokinetic parameters were within the range found for non-elderly subjects.
6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 List of excipients
Povidone K30, Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 102), Crospovidone, Lactose Monohydrate, Sodium Starch glycolate, Purified talc, Magnesium Stearate.
Film Coat: Opadry Green
6.2 Incompatibilities
Not applicable.
6.3 Shelf life
Em-Ex® 1 mg Film Coated Tablets : 3years
Em-Ex® 2 mg Film Coated Tablets |: 2 years
6.4 Special precautions for storage
Store at temperature not exceeding 25°C, In dry place
6.5 Nature and content of Container:
Em-Ex® 2 mg
Carton box contains 2 strips of colorless (PVC/PVDC/AL) each of 5 film coated tablets with a pamphlet.
Em-Ex® 1 mg
Carton box contains 1 (Al/ Transparent colorless PVC/PVDC) Strip of 10 film coated tablets + insert leaflet.

Keep all medicaments out of reach of children

Product of:
AMOUN PHARMACEUTICAL CO.
El-Obour City, Al Qalyubia, Egypt. S.A.E.

Em-Ex®

Film Coated Tablet

1mg & 2mg Granisetron

1-NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Em-Ex® 1mg Film Coated Tablets

Em-Ex® 2mg Film Coated Tablets

2-QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet

For **Em-Ex**® 2 mg

Active ingredient: Granisetron Hydrochloride 2.24 mg Eq. to 2 mg Granisetron

For **Em-Ex**® 1 mg

Active ingredient: Granisetron Hydrochloride 1.12 mg Eq. to 1 mg Granisetron

Excipients with known effect:

Each tablet contains 51 mg of lactose in **Em-Ex**® 1 mg

Each tablet contains 102 mg of lactose in **Em-Ex**® 2 mg

Sodium starch glycolate

For the full list of excipients, see section 6.1

3-PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet which is (Green rounded biconvex)

4- CLINICAL PARTICULARS

4.1Therapeutic indications

Em-Ex® film coated tablets are indicated in adults for the prevention and treatment of acute nausea and vomiting associated with chemotherapy and radiotherapy.

Granisetron film coated tablets are indicated in adults for prevention of delayed nausea and vomiting associated with chemotherapy and radiotherapy

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dose of Granisetron is one 1 mg twice a day or 2 mg once a day for up to one week following radiotherapy or chemotherapy. The first dose of granisetron tablets should be administered within 1 hour before the start of therapy.

Dexamethasone has been used concomitantly at doses up to 20 mg once a day orally.

Paediatric population

The safety and efficacy of granisetron tablets in children have not yet been established.

No data are available.

Elderly and renal impairment

There are no special precautions required for its use in either elderly patients or those patients with renal or hepatic impairment.

Hepatic impairment

There is no evidence to date for an increased incidence of adverse events in patients with hepatic disorders. On the basis of its kinetics, whilst no dosage adjustment is necessary, granisetron should be used with a certain amount of caution in this patient group (see section 5.2).

Method of administration

The tablets should be swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1..

4.4 Special warnings and precautions for use

As granisetron may reduce lower bowel motility, patients with signs of sub-acute intestinal obstruction should be monitored following its administration.

As for other 5-HT3 antagonists, ECG changes including QT interval prolongation have been reported with granisetron. In patients with pre-existing arrhythmias or cardiac conduction disorders this might lead to clinical consequences. Therefore caution should be exercised in patients with cardiac co-morbidities, on cardiotoxic chemotherapy and/or with concomitant electrolyte abnormalities (see section 4.5).

Cross-sensitivity between 5-HT3 antagonists (e.g. dolasteron, ondansetron) has been reported.

إم-أكس®

أقراص مغلفة

١ مجم و ٢ مجم جرانيسترون

أقرأ هذه النشرة بالكامل بعناية قبل البدء في تناول هذا الدواء لأنها تحتوي على معلومات مهمة بالنسبة لك.

– احتفظ بهذه النشرة. قد تحتاج لقراءتها مرة أخرى.

– إذا كانت لديك أسئلة أخرى ، اسأل طبيبك أو الممرض أو الصيدلي.

– تم وصف هذا الدواء لك فقط. لا توصفه للآخرين. فهو قد يضرهم ، حتى لو كانت أعراض مرضهم هي نفس أعراضك.

– إذا ظهرت عليك أي أعراض جانبية ، تحدث مع طبيبك أو الممرض أو الصيدلي. يتضمن ذلك أي آثار جانبية محتملة غير مذكورة في هذه النشرة. انظر القسم ٤.

ما هي محتويات النشرة:

١. ما هو أم-أكس® وما هي دواعي استخدامه

تنتمي إلى مجموعة من الأدوية تسمى "مضادات مستقبلات 5–HT3 أو "مضادات القيء". هذه الأقراص تستخدم للبالغين فقط. تستخدم **أم-أكس®** لمنع أو علاج الغثيان والقيء الناجم عن العلاجات الطبية الأخرى ، مثل العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي للسرطان.

٢. ما الذي يجب أن تعرفه قبل تناول أم-أكس®

لا تتناول أم-أكس®:

• إذا كان لديك حساسية من جرانيسترون، أو أي من المكونات الأخرى لهذا الدواء

• إذا لم تكن متأكدًا ، تحدث إلى طبيبك أو الصيدلي أو الممرض قبل تناول هذا الدواء

المحاذير والاحتياطات

استشر طبيبك أو الصيدلي أو الممرضة قبل استخدام هذا الدواء ، إذا كنت:

• تعاني من مشاكل في حركات الأمعاء بسبب انسداد الأمعاء

• تعاني من مشاكل في القلب، أو تُعالج من السرطان بدواء يُعرف بإلحاق الضرر بقلبك أو تعاني من مشاكل في مستويات الأملاح، مثل البوتاسيوم أو الصوديوم أو الكالسيوم في جسمك (عدم انتظام الشوارد)

• تتناول أدوية أخرى من "مضادات مستقبلات 5–HT3 وتشمل هذه الأدوية دولاستيرون، أوندانسيترون المستخدمة مثل جرانيسترون في منع وعلاج الغثيان والقيء

متلازمة السيروتونين هي تفاعل نادر ولكنه قد يهدد الحياة ويمكن أن يحدث مع **أم-أكس®**

يمكن أن يحدث التفاعل إذا كنت تأخذ جرانيسترون بمفرده ، ولكنه من المرجح أن يحدث إذا كنت تتناول جرانيسترون مع بعض الأدوية الأخرى (على وجه الخصوص فلوكستين، باروكستين، سيتالوبرام، اسيتالوبرام، فينلافاكسين، دولوكستين. تأكد من إخبار هور طبيب أو الممرض أو صيدلي جميع الأدوية التي تتناولها.

تحتوي أم-أكس® على اللاكتوز

إذا أخبرك طبيبك أن لديك حساسية تجاه بعض السكريات، فاتصل بطبيبك قبل تناول هذا المنتج الطبي.

يعتبر جرانيسترون "خالي من الصوديوم" لأنها تحتوي على أقل من ١ مللي مول من الصوديوم (٢٣ مجم) لكل جرعة (٢ مجم).

أطفال

يجب ألا يأخذ الأطفال هذا الدواء.

الأدوية الأخرى و جرانيسترون

أخبر طبيبك أو الصيدلي أو الممرض إذا كنت تتناول أو تناولت مؤخرًا أي أدوية أخرى بدون وصفة طبية. هذا لأن جرانيسترون يمكن أن يؤثر على طريقة عمل بعض الأدوية. كما يمكن أن تؤثر بعض الأدوية الأخرى على طريقة عمل هذا الدواء.

على وجه الخصوص، أخبر طبيبك أو الصيدلي أو الممرضة إذا كنت تتناول الأدوية التالية:

• الأدوية المستخدمة لعلاج عدم انتظام ضربات القلب، وأدوية أخرى من "مضادات مستقبلات 5–HT3" مثل دولاسيترون أو أوندانسيترون (انظر "التحذيرات والاحتياطات" أعلاه)

• الفينوباربيتال، دواء يستخدم لعلاج الصرع

• دواء يسمى كيتوكونازول يستخدم في علاج العدوى الفطرية

• الاريثروميسين المضاد الحيوي المستخدم في علاج العدوى البكتيرية.

•مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية المستخدمة لعلاج الاكتئاب و / أو القلق. ومن الأمثلة فلوكستين، باروكستين، سيرترالين، فلوفوكسامين، سيتالوبرام، اسيتالوبرام.

• (مثبطات امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين) المستخدمة لعلاج الاكتئاب و / أو القلق. ومن الأمثلة على ذلك فينلافاكسين، دولوكستين.

الحمل والرضاعة

يجب ألا تتناول هذا الدواء إذا كنت حاملاً أو تحاولين الحمل أو مرضع ، ما لم يخبرك طبيبك بذلك.

إذا كنت حاملاً أو مرضع ، تعتقدين أنك حامل أو تخططين لإنجاب طفل، اسألي طبيبك أو الصيدلي أو الممرض للحصول على المشورة الطبية قبل تناول هذا الدواء.

القيادة واستعمال الماكينات

لا يؤثر **أم-أكس®** أو يؤثر بشكل ضئيل على قدرتك على القيادة أو استخدام أي أدوات أو آلات.

٣. كيفية تناول أم-أكس®

احرص دائمًا على تناول هذا الدواء تمامًا كما أخبرك طبيبك. استشر طبيبك أو الصيدلي أو الممرض إذا لم تكن متأكدًا.

تختلف جرعة **أم-أكس®** من مريض لآخر. يعتمد ذلك على عمرك ووزنك وما إذا كنت تتناول الدواء لمنع الغثيان والقيء أو علاجه. سيحدد الطبيب المقدار الذي يعطيك إياه.

– يجب بلع الأقراص بكوب من الماء.

منع القئ أو الغثيان

عادة ما يتم إعطاء جرعتك الأولى من أقراص **أم-أكس®** المغلفة بالفيلم قبل ساعة من العلاج الإشعاعي أو الكيميائي. ستكون الجرعة إما قرصًا أو قرصين ١ مجم أو قرص واحد ٢ مجم مرة واحدة يوميًا لمدة تصل إلى أسبوع بعد العلاج الإشعاعي أو الكيميائي.

علاج القئ أو الغثيان

عادة ما تكون الجرعة إما قرص أو قرصين ١ مجم أو قرص واحد ٢ مجم مرة واحدة في اليوم.

الأطفال

جرانيسيترون غير مناسب للأطفال.

إذا تناولت أم-أكس® أكثر مما ينبغي

إذا كنت تعتقد أنك تناولت الكثير من الدواء، تحدث إلى طبيبك أو ممرضتك. تشمل أعراض الجرعة الزائدة صداع خفيف. سيتم علاجك اعتمادًا على الأعراض التي تعاني منها

إذا نسيت تناول أم-أكس®

إذا كنت تعتقد أنك نسيت تناول الدواء، تحدث إلى طبيبك أو الممرض.

لا تأخذ جرعة مضاعفة لتعويض قرص منسي.

إذا توقفت عن تناول أم-أكس®

لا تتوقف عن تناول الدواء قبل انتهاء العلاج. إذا توقفت عن تناول الدواء، فقد تعود الأعراض.

إذا كانت لديك أي أسئلة أخرى حول استخدام هذا الدواء، اسأل طبيبك أو الممرض أو الصيدلي.

٤. الآثار الجانبية المحتملة

مثل جميع الأدوية، يمكن أن يسبب هذا الدواء آثارًا جانبية، على الرغم من عدم حدوثها لدى الجميع. إذا لاحظت المشكلة التالية فعليك مراجعة الطبيب على الفور:

• تفاعلات الحساسية المفرطة، قد تشمل العلامات تورم الحلق والوجه والشفتين والفم وصعوبة في التنفس أو البلع

الآثار الجانبية الأخرى التي قد تحدث أثناء تناول هذا الدواء هي:

شائع جدًا: يؤثر على أكثر من مستخدم واحد من كل ١٠ مستخدمين

• صداع الراس

• إمساك.

سيقوم طبيبك بمراقبة حالتك.

شائع: يؤثر على ١ إلى ١٠ مستخدمين

• مشاكل النوم (الأرق)

• التغيرات في طريقة عمل الكبد التي تظهرها اختبارات الدم

• إسهال.

غير شائع: يؤثر على ١ إلى ١٠ مستخدمين

• طفح جلدي أو رد فعل تحسسي جلدي أو "طفح جلدي لسع القراص" أو "شرى" (ارتيكاريا). قد تشمل العلامات نتوءات حمراء مرتفعة ومثيرة للحكة

• التغيرات في ضربات القلب (الإيقاع) والتغيرات التي تظهر على قراءات رسم القلب (التسجيلات الكهربائية للقلب)

• حركات لا إرادية غير طبيعية مثل الانتفاض وتيبس العضلات وانقباضات العضلات.

• متلازمة السيروتونين. قد تشمل العلامات ارتفاع درجة الحرارة وارتفاع ضغط الدم، وفرط التعرق، والرعشة، والإسهال، والغثيان، والقيء، وانتفاض العضلات، والتشنجات أو التيبس، وردود الفعل المفرطة، وفقدان التوازن، وسرعة ضربات القلب، والارتباك، والإثارة ، والهلوسة.

التبليغ عن الأعراض الجانبية

إذا عانيت من أي آثار جانبية، فتحدث إلى طبيبك أو الصيدلي أو الممرضة. يتضمن ذلك أي آثار جانبية محتملة غير مذكورة في هذه النشرة. يمكنك أيضًا الإبلاغ عن الآثار الجانبية مباشرةً عبر موقع اليقطه الدوائيه المصري

٥. كيفية تخزين أقراص أم-أكس® المغلفة

احفظ هذا الدواء بعيدًا عن متناول الأطفال

لا تستخدم هذا الدواء بعد تاريخ انتهاء الصلاحية المذكور على العبوة الكرتونية والرقائق المعدنية (EXP). يشير تاريخ انتهاء الصلاحية إلى اليوم الأخير من نفس الشهر.

يحفظ في درجه حراره لا تزيد عن ٢٥ درجه مئوية في مكان جاف

صلاحيه أم-أكس® ٢ مجم : عامان

صلاحيه أم-أكس® ١ مجم : ٣ اعوام

لا تتخلص من الأدوية في مياه الصرف الصحي أو النفايات المنزلية. اسأل الصيدلي عن كيفية التخلص من الأدوية التي لم تعد تستخدمها. ستساعد هذه الإجراءات في حماية البيئة.

٦. محتويات العبوة ومعلومات أخرى

ما تحتويه أقراص **أم-أكس®** ٢ مجم المغلفة

علبه كرتون تحتوي علي ٢ شريط (الومنيوم / بي في سي / بي في دي سي) شفاف يحتوي كل منها علي ٥ اقراص خضراء دائرية محدبة الوجهين ومغلفه + نشره داخليه .

أم-أكس® ١ مجم المغلفة

علبه كرتون تحتوي عي ١ شريط (الومنيوم / بي في سي شفاف/ بي في دي سي) يحتوي علي ١٠ اقراص خضراء دائرية محدبة الوجهين ومغلفه + نشره داخليه

المادة الفعالة: هي جرانيسترون. يحتوي كل قرص على ١ مجم أو ٢ مجم جرانيسترون (على شكل جرانيسترون هيدروكلوريد).

المكونات الأخرى هي: بوفيدون k30، افيسيل PH 102، كروس بوفيدون، لاكتوز مونوهيدرات، صوديوم نشا جليكولات ، تلك، ستيارات المغنيسيوم، اوبادري اخضر.

تحفظ جميع الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال

إنتاج

شركة آمون للأدوية ش.م.م

مدينة العبور، القليوبية، مصر.

V08-3/3/2022

P150215.03

165