

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granisetron B. Braun 1 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 1 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

*Eccipienti con effetti noti:*

Fino a 4,5 mg di sodio per 1 ml di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

La soluzione iniettabile è un liquido chiaro, incolore. Il valore del pH della soluzione è regolato a 5 (intervallo nominale: 4-6), la sua osmolalità è 318 mOsmol/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Granisetron B. Braun è indicato negli adulti per la prevenzione e il trattamento di:

- episodi acuti di nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia;
- nausea e vomito post-operatori.

Granisetron B. Braun è indicato per la prevenzione di episodi ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia e da radioterapia.

Granisetron B. Braun è indicato nei bambini di età uguale o superiore a 2 anni per la prevenzione e il trattamento degli episodi acuti di nausea e vomito associati indotti da chemioterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia (CINV e RINV)*

*Prevenzione (nausea acuta e ritardata)*

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di Granisetron B. Braun deve essere somministrata come iniezione endovenosa lenta o infusione endovenosa diluita somministrata 5 minuti prima dell'inizio della chemioterapia.

La soluzione deve essere diluita secondo il rapporto di 5 ml per mg.

*Trattamento (nausea acuta)*

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di Granisetron B. Braun deve essere somministrata come iniezione endovenosa lenta o infusione endovenosa diluita somministrata in 5 minuti. La soluzione deve essere diluita secondo il rapporto di 5 ml per mg. Possono essere somministrate ulteriori dosi di mantenimento di Granisetron B. Braun a distanza di almeno 10 minuti una dall'altra. La dose massima che può essere somministrata in 24 ore non deve superare i 9 mg.

*Combinazione con adrenocorticosteroidi*

L'efficacia di granisetron per via parenterale può essere aumentata dalla somministrazione aggiuntiva di una dose di adrenocorticosteroide per via endovenosa, ad esempio 8-20 mg di desametasone somministrato prima dell'inizio della terapia citostatica o 250 mg di metilprednisolone somministrato prima dell'inizio e subito dopo la fine della chemioterapia.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Granisetron B. Braun nei bambini di 2 anni di età o più per la prevenzione e il trattamento (controllo) degli episodi acuti di nausea e vomito indotti da chemioterapia e per la prevenzione di episodi di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia, sono state ben stabilite. La dose di 10-40 µg/kg di peso corporeo (fino a 3 mg) deve essere somministrata come infusione endovenosa, diluita in 10-30 ml di liquido di infusione e somministrata nell'arco di 5 minuti prima dell'inizio della chemioterapia. Se necessario, nell'arco delle 24 ore, è possibile somministrare un'ulteriore dose. La dose aggiuntiva non deve essere somministrata prima di almeno 10 minuti dall'infusione iniziale.

#### *Nausea e vomito post-operatori (PONV)*

Una dose di 1 mg (10 µg/kg) di Granisetron B. Braun deve essere somministrata per iniezione endovenosa lenta. La dose massima di Granisetron B. Braun che può essere somministrata nelle 24 ore non deve superare i 3 mg.

Per la prevenzione della nausea e vomito post operatori, la somministrazione deve essere completata prima dell'induzione dell'anestesia.

#### *Popolazione pediatrica*

I dati attualmente disponibili sono descritti al paragrafo 5.1, pertanto non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia. Non vi sono sufficienti evidenze cliniche per raccomandare la somministrazione della soluzione iniettabile nei bambini per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV).

#### *Popolazioni speciali*

##### *Pazienti anziani e insufficienza renale*

Non sono richieste precauzioni particolari per l'uso nei pazienti anziani o nei pazienti con insufficienza renale.

##### *Insufficienza epatica*

Attualmente non ci sono evidenze di aumentata incidenza di eventi avversi in pazienti con disordini epatici. Sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche, sebbene non sia necessario un aggiustamento del dosaggio, granisetron deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

La somministrazione può avvenire come iniezione endovenosa lenta (in 30 secondi) o infusione endovenosa diluita in 20-50 ml di liquido di infusione e somministrata in 5 minuti.

Per le istruzioni per la diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché granisetron può ridurre la motilità intestinale, i pazienti con segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere monitorati dopo la somministrazione del farmaco stesso.

Come per gli altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub>, anche per granisetron sono state segnalate alterazioni del tracciato ECG, incluso il prolungamento dell'intervallo QT. In pazienti con aritmia preesistente o disturbi della conduzione cardiaca, questo effetto potrebbe determinare conseguenze cliniche. Pertanto, occorre prestare cautela in pazienti con malattie cardiache concomitanti, durante una chemioterapia cardiотossica e/o con anomalie elettrolitiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

E' stata segnalata sensibilità crociata fra antagonisti 5-HT<sub>3</sub> (ad esempio dolasetron, ondansetron).

Questo medicinale contiene fino a 4,5 mg di sodio per 1 ml di soluzione. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta ad apporto di sodio controllato.

#### *Sindrome serotoninergica*

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica con l'uso di antagonisti 5-HT<sub>3</sub>, sia da soli ma soprattutto in associazione con altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori selettivi della

ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si raccomanda di tenere sotto adeguata osservazione i pazienti per eventuali sintomi riconducibili alla sindrome serotoninergica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Medicinali serotoninergici (ad esempio SSRI e SNRI)*

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica in seguito all'uso concomitante di antagonisti 5-HT<sub>3</sub> e altri medicinali serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI) (vedere paragrafo 4.4).

Come avviene per gli altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub>, con granisetron sono stati segnalati casi di modificazioni del tracciato ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT. In pazienti trattati contemporaneamente con medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT e/o aritmogeni, l'effetto sopradescritto potrebbe determinare conseguenze cliniche (vedere paragrafo 4.4).

In studi eseguiti su volontari sani, non vi è stata evidenza di interazioni tra granisetron e benzodiazepine (lorazepam), neurolettici (aloperidolo) o farmaci antiulcera (cimetidina). Inoltre, granisetron non ha mostrato evidenti interazioni con le chemioterapie antitumorali emetogene.

Non sono stati condotti studi specifici d'interazione in pazienti sottoposti ad anestesia.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati disponibili sull'uso di granisetron in donne in gravidanza sono limitati. Studi eseguiti nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di granisetron durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se granisetron o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A scopo precauzionale, l'allattamento non deve essere consigliato durante il trattamento con Granisetron B. Braun.

##### Fertilità

Nei topi, granisetron non ha mostrato effetti dannosi sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

E' improbabile che Granisetron B. Braun influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate con Granisetron B. Braun sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con Granisetron B. Braun alterazioni del tracciato ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT. (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella indica le reazioni avverse associate a Granisetron B. Braun e ad altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub> ed è tratta da studi clinici e post-commercializzazione.

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Non comune</i>	Reazioni di ipersensibilità, ad esempio. anafilassi, orticaria
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<i>Comune</i>	Insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Molto comune</i>	Cefalea
<i>Non comune</i>	Reazioni extrapiramidali Sindrome serotoninergica
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Non comune</i>	Prolungamento QT
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Molto comune</i>	Stitichezza
<i>Comune</i>	Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Comune</i>	Aumento delle transaminasi epatiche *
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Non comune</i>	Eruzione cutanea

\*Si è verificato con una frequenza simile nei pazienti che hanno ricevuto la terapia di confronto

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Come per gli altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub>, con granisetron sono state segnalate alterazioni del tracciato ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non esistono antidoti specifici per Granisetron B. Braun. In caso di sovradosaggio con l'iniezione, deve essere praticato un trattamento sintomatico. Sono state somministrate dosi fino a 38,5 mg di Granisetron B. Braun come iniezione singola, che hanno provocato sintomi di lieve cefalea, ma senza altre conseguenze.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemetico e antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT<sub>3</sub>).

Codice ATC: A04AA02.

### Meccanismi neurologici, nausea e vomito mediati dalla serotonina

La serotonina è il principale neurotrasmettitore responsabile del vomito dopo chemio o radioterapia. I recettori 5-HT<sub>3</sub> sono localizzati in tre sedi: terminazioni nervose vagali nel tratto gastrointestinale e nelle zone trigger chemorecettoriali situate nell'*area postrema* e nel *nucleo del tratto solitario* del centro del vomito nel tronco cerebrale. Le zone trigger chemorecettoriali sono localizzate nell'estremità caudale del quarto ventricolo (*area postrema*). Questa struttura non ha un'efficace barriera emato-encefalica e riconoscerà gli agenti emetici sia nel circolo sistemico, che nel liquido cerebrospinale. Il centro del vomito è localizzato nelle strutture midollari del tronco cerebrale. Esso riceve input maggiori dalle zone trigger chemorecettoriali e un input vagale e simpatico dall'intestino. Dopo esposizione a radiazioni o a sostanze citotossiche, la serotonina (5-HT) è rilasciata dalle cellule enterocromaffini nella mucosa del tenue che sono adiacenti ai neuroni vagali afferenti su cui sono localizzati i recettori 5-HT<sub>3</sub>. La serotonina rilasciata attiva i neuroni vagali tramite i recettori 5-HT<sub>3</sub> che comportano, in definitiva, una severa risposta emetica mediata dalle zone trigger chemorecettoriali nell'*area postrema*.

### Meccanismo d'azione

Granisetron è un potente anti-emetico ed un antagonista altamente selettivo dei recettori 5-HT<sub>3</sub> (5-idrossitriptamina). Studi di legame a leganti radioattivi hanno evidenziato che granisetron ha una affinità trascurabile per altri tipi di recettori, inclusi 5 HT e i siti di legame della dopamina D<sub>2</sub>.

### Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Granisetron somministrato per via endovenosa ha dimostrato di prevenire la nausea e il vomito associati alla chemioterapia antitumorale negli adulti e nei bambini da 2 a 16 anni di età.

### Nausea e vomito post-operatori

Granisetron somministrato per via endovenosa ha dimostrato di essere efficace nella profilassi e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori negli adulti.

### Proprietà farmacologiche di granisetron

Sono state riferite interazioni tra farmaci neurotropi e altri principi attivi a causa tramite della sua attività sul citocromo P450 (vedere paragrafo 4.5).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il sottogruppo 3A4 del citocromo P450 (che partecipa al metabolismo di alcuni dei principali narcotici) non è modificato da granisetron. Sebbene sia stato dimostrato *in vitro* che il ketoconazolo inibisce l'ossidazione dell'anello aromatico di granisetron, questa azione non è considerata clinicamente rilevante.

Sebbene sia stato osservato un prolungamento del tratto QT con gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> (vedere paragrafo 4.4), l'incidenza e l'entità dell'effetto è tale per cui non comporta alcun significato clinico nei soggetti normali. Tuttavia, è consigliabile monitorare sia l'ECG sia anomalie cliniche quando i pazienti sono trattati contemporaneamente con farmaci noti per allungare il tratto QT (vedere paragrafo 4.5).

### Uso in pediatria

L'impiego clinico di granisetron è stato riportato da Candiotti et al. Uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli ha valutato 157 bambini da 2 e 16 anni di età sottoposti a chirurgia elettiva. Nella maggior parte dei pazienti è stato osservato il controllo totale di nausea e vomito post-operatori durante le prime 2 ore dopo l'intervento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica della somministrazione orale è lineare fino a dosi 2,5 volte la dose raccomandata negli adulti. Da un esteso programma di studi di ricerca della dose, è emerso chiaramente che l'efficacia antiemetica non è correlata in modo inequivocabile né con la dose somministrata né con le concentrazioni plasmatiche di granisetron.

Un incremento di quattro volte nella dose profilattica iniziale di granisetron non ha determinato nessuna differenza né in termini di proporzione di pazienti che rispondeva al trattamento, né in termini di durata del controllo dei sintomi.

### Distribuzione

Granisetron si distribuisce largamente nei tessuti, con un volume medio di distribuzione di circa 3 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è circa il 65%.

### Biotrasformazione

Granisetron è metabolizzato principalmente a livello epatico per ossidazione seguita da coniugazione. I principali metaboliti sono il 7-OH-granisetron e il suo solfato e i coniugati con glucuronide. Sebbene la proprietà antiemetica è stata osservata per il 7-OH granisetron e l'indazolinaN-demetil granisetron, è improbabile che questi metaboliti contribuiscano in modo significativo all'attività farmacologica di granisetron nell'uomo.

Studi *in vitro* su microsomi epatici dimostrano che la principale via di metabolizzazione di granisetron è inibita dal ketoconazolo, il che indica che la metabolizzazione di granisetron è mediata dal sottogruppo 3A del citocromo P-450 (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

L'eliminazione di granisetron avviene prevalentemente per metabolizzazione epatica. L'escrezione urinaria di granisetron invariato è circa il 12% della dose somministrata mentre quella dei metaboliti ammonta a circa il 47% della dose somministrata.

Il resto è escreto con le feci sotto forma di metaboliti. L'emivita plasmatica media nei pazienti dopo somministrazione orale ed endovenosa è di circa 9 ore con un'ampia variabilità inter-individuale.

### Farmacocinetica in popolazioni particolari

#### *Insufficienza renale*

In pazienti affetti da grave insufficienza renale i dati indicano che i parametri farmacocinetici, dopo singola somministrazione endovenosa, sono generalmente simili a quelli rilevati in soggetti normali.

#### *Insufficienza epatica*

In pazienti con insufficienza epatica dovuta a neoplasia del fegato, la clearance plasmatica totale di una dose endovenosa era all'incirca dimezzata rispetto a quella dei pazienti senza alterazione epatica. Nonostante queste alterazioni, non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti anziani*

In soggetti anziani, dopo dosi singole per via endovenosa, i parametri farmacocinetici erano entro il range nei rilevato in soggetti non anziani.

#### *Pediatria*

Nei bambini, dopo singola somministrazione endovenosa, la farmacocinetica è simile a quella degli adulti quando i parametri appropriati (volume di distribuzione, clearance totale plasmatica) sono normalizzati per il peso corporeo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno rivelato particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e genotossicità. Gli studi di cancerogenicità non hanno identificato particolare rischio per l'uomo quando granisetron viene usato alla dose raccomandata per l'uomo. Tuttavia, quando somministrato a dosi più alte e per periodi di tempo prolungati, il rischio di carcinogenicità non può essere escluso.

Uno studio sui canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che granisetron può alterare la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali del potassio HERG. È stato dimostrato che granisetron può bloccare sia i canali del sodio che quelli del potassio e tale blocco può alterare la depolarizzazione e la ripolarizzazione attraverso il prolungamento degli intervalli di PR, QRS e QT. Questi dati aiutano a chiarire il meccanismo molecolare attraverso il quale possono verificarsi alcune variazioni elettrocardiografiche (in particolare il prolungamento degli intervalli QT e QRS) associate a questa classe di farmaci. In ogni caso, non vi è variazione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o del tracciato ECG. Se si dovessero verificare delle alterazioni, queste sono generalmente prive di significato clinico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio idrossido (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo prodotto medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali, eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

Il prodotto deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura della fiala. Monouso per uso singolo. Eliminare qualsiasi scarto.

### **Dopo la diluizione:**

è stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica può essere mantenuta per 24 ore a 25°C in condizioni di normale illuminazione interna e lontano dai raggi diretti del sole.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se stoccato, le diluizioni devono essere preparate in condizioni asettiche appropriate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la conservazione del prodotto medicinale dopo diluizione, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

La soluzione iniettabile è contenuta in fiale di vetro standard incolore con un volume nominale pari a 1 ml, 3 ml.

Confezioni da 5x1 ml, 10x1 ml, 5x3 ml, 10x3 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Preparazione dell'infusione.

Adulti: Il contenuto di una fiala da 1 ml può essere diluito a un volume di 5 ml; il contenuto di una fiala da 3 ml può essere diluito a un volume di 15 ml.

Granisetron B. Braun può anche essere diluito in 20-50 ml in un liquido compatibile all'infusione e poi somministrato nell'arco di cinque minuti tramite infusione endovenosa in una qualsiasi delle seguenti soluzioni:

0,9% w/v sodio cloruro iniettabile,

0,18% w/v sodio cloruro e 4% di glucosio iniettabile,

5% w/v glucosio iniettabile,

Soluzione di Hartmann

1,87% w/v sodio lattato iniettabile,

10% mannitolo iniettabile,

1,4% w/v sodio idrogenocarbonato iniettabile,

2,74 % w/v sodio idrogenocarbonato iniettabile,

4,2 % w/v sodio idrogenocarbonato iniettabile.

Non devono essere usati altri diluenti.

Bambini di età pari o superiore ai 2 anni: Per preparare la dose di 10-40 µg/kg, il volume appropriato è prelevato e diluito con il liquido per infusione (come per gli adulti) fino ad un volume totale di 10-30 ml.

Come precauzione generale, Granisetron B. Braun non deve essere miscelato in soluzione con altri farmaci.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**B. BRAUN MELSUNGEN AG**

Carl Braun Strasse, 1

34212 Melsungen

Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 mg/ml 5 fiale da 1 ml

A.I.C. n. 038513014;

1 mg/ml 10 fiale da 1 ml

A.I.C. n. 038513026;

1 mg/ml 5 fiale da 3 ml

A.I.C. n. 038513038;

1 mg/ml 10 fiale da 3 ml

A.I.C. n. 038513040;

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

14/05/2009 // 11/05/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2017