**Granisetron 3 mg / 3 ml**

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granisetron Teva Italia 3 mg/3 ml concentrato per soluzione iniettabile /per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

3 ml di concentrato contengono 3 mg di granisetron (come granisetron cloridrato).
Ogni fiala o flaconcino contiene 3 ml di concentrato.

*Eccipienti*
1 ml di concentrato contiene 3,5 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile /per infusione
Soluzione sterile, trasparente, incolore, con pH 5,0-7,0.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Granisetron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione è indicato negli adulti per la prevenzione ed il trattamento di

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

Granisetron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione è indicato per la prevenzione di episodi ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia e da radioterapia.

Granisetron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione 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 indotti da chemioterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia (NVIC e NVIR)*

*Prevenzione (nausea acuta e ritardata)*

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di Granisetron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

*Trattamento (nausea acuta)*

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di granisetron concentrato per soluzione per infusione 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 soluzione iniettabile 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 metil- prednisolone somministrato prima dell'inizio e subito dopo la fine della chemioterapia

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di granisetron concentrato per soluzione per infusione 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 di 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 (NVPO)*

La dose di 1 mg (10 µg/kg) di granisetron concentrato per soluzione per infusione, deve essere somministrata per iniezione endovenosa lenta. La dose massima di granisetron che può essere somministrata nelle 24 ore non deve superare 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 del concetrato per soluzione per infusione nei bambini per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (NVPO).

*Popolazioni speciali*
*Pazienti anziani e insufficienza renale*

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

*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



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

## 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-HT3 , anche per granisetron sono state segnalate alterazioni del tracciato ECG, incluso il prolungamento dell'intervallo QT. In pazienti con aritmia pre-esistente o disturbi della conduzione cardiaca, questo effetto potrebbe determinare conseguenze cliniche. Pertanto, occorre prestare cautela in pazienti con malattie cardiache concomitanti, durante una chemioterapia cardiotossica e/o con anormalità elettrolitiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

È stata segnalata sensibilità crociata fra antagonisti 5-HT3 (ad esempio dolasetron, ondansetron).

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

Come per gli altri antagonisti 5-HT3 , 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 in volontari sani, non vi è stata evidenza di interazioni fra granisetron e benzodiazepine (lorazepam), neurolettici (aloperidolo) o farmaci anti-ulcera (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

Nell'uomo, l'induzione degli enzimi epatici da parte del fenobarbital ha determinato un aumento della clearance plasmatica totale (circa 25%) dopo la somministrazione endovenosa di granisetron.

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che il ketoconazolo può inibire il metabolismo del granisetron attraverso la famiglia di isoenzimi 3A del citocromo P450. La rilevanza clinica di tale dato è sconosciuta.

## 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 il paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di granisetron durante la gravidanza.

Allattamento



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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 Teva Italia 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 Teva Italia sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con granisetron 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 elenca le reazioni avverse associate a granisetron e ad altri antagonisti 5-$HT_3$ ed è tratta da studi clinici e post-commercializzazione.

Le categorie di frequenza sono le seguenti: Molto comune ≥ 1/10
Comune ≥ 1/100 - < 1/10
Non comune ≥ 1/1.000 - < 1/100
Raro (≥ 1/10.000 e <1/1.000)
Molto raro (< 1/10.000)

| | |
|---|---|
| ***Disturbi del sistema immunitario*** | |
| *Non comune* | Reazioni di ipersensibilità, ad esempio anafilassi, orticaria |
| ***Disturbi psichiatrici*** | |
| *Comune* | Insonnia |
| ***Patologie del sistema nervoso*** | |
| *Molto comune* | Cefalea |
| *Non comune* | Reazioni extrapiramidali |
| ***Patologie cardiache*** | |
| *Non comune* | Prolungamento del tratto QT |
| ***Patologie gastrointestinali*** | |



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

| | |
|---|---|
| *Molto comune* | Stitichezza |
| *Comune* | Diarrea |
| ***Patologie epatobiliari*** | |
| *Comune* | Aumento delle transaminasi epatiche* |
| ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*** | |
| *Non comune* | 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-HT3 , con granisetron sono state segnalate alterazioni del tracciato ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici per granisetron . In caso di sovradosaggio con l'iniezione, deve essere praticato un trattamento sintomatico. Sono state somministrate dosi fino a 38,5 mg di granisetron 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-$HT_3$)
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-HT3 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 ed 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-HT3 . La serotonina rilasciata attiva i neuroni vagali tramite i recettori 5-HT3 che comportano, in definitiva, una severa risposta emetica mediata dalle zone trigger chemorecettoriali nell'*area postrema*.

Meccanismo d'azione



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Granisetron è un potente antiemetico ed un antagonista altamente selettivo dei recettori 5-HT3 (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 D2 .

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 con farmaci neurotropi e altri principi attivi a causa della sua attività sul citocromo P 450 (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-HT3 (vedere paragrafo 4.4), l'incidenza e l'entità dell'effetto è tale per cui non comporta alcun significato clinico nei soggeti 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 a 16 anni di età sottoposti a chirurgia elettiva. Nella maggior parte dei pazienti e'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 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 litri/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è circa il 65%.

Biotrasformazione



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 glucoronide. Sebbene la proprietà antiemetica è stata osservata per il il 7-OH granisetron e l'indazolina N-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 rilevato in soggetti non-anziani.

*Paediatria*

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rilevato particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e genotossicità. Gli studi di cancerogenità 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 su 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 PR, QRS e QT. Questi dati aiutano a chiarire il meccanismo molecolare attraverso il quale possono verificarsi alcune variazioni



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

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
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni
La soluzione deve essere utilizzata subito dopo la diluizione.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.
Conservare il prodotto nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml, fiale in vetro trasparente di tipo I; confezioni: 1, 5 o 10 fiale.
3 ml, flaconcini in vetro trasparente di tipo I, sigillati con tappo in gomma e cappuccio bianco; confezioni: 1, 5 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Diluire prima dell'uso. Prodotto monouso. L'eventuale quantità inutilizzata del prodotto deve essere eliminata.
Le iniezioni e le infusioni del prodotto diluito devono essere controllate visivamente per rilevare eventuale presenza di materiale particellare prima della somministrazione. La soluzione deve essere utilizzata solo se limpida e priva di particelle.

*Preparazione dell'infusione*

Adolescenti di peso superiore a 50 kg.
Per preparare la dose da 40 µg/kg, il volume appropriato è aspirato e diluito con un liquido per infusione fino a un volume totale di 10-30 ml. È possibile utilizzare una qualsiasi delle soluzioni elencate di seguito:

- Sodio cloruro soluzione 0,9% p/v
- Sodio cloruro soluzione 0,18% p/v e glucosio soluzione 4% p/v



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Glucosio soluzione 5% p/v
- Soluzione di Hartmann per iniezioni
- Sodio lattato soluzione o mannitolo soluzione 10%.

Non devono essere utilizzati altri diluenti.

Adulti

Per preparare una dose da 3 mg, 3 ml vengono aspirati dalla fiala e diluiti fino a 15 ml con sodio cloruro soluzione 0,9% p/v (per la somministrazione mediante bolo) o un liquido da infusione fino a un volume totale compreso fra 20 e 50 ml in una delle seguenti soluzioni:

- Sodio cloruro soluzione 0,9% p/v
- Sodio cloruro soluzione 0,18% p/v e glucosio soluzione 4% p/v
- Glucosio soluzione 5% p/v
- Soluzione di Hartmann per iniezioni
- Sodio lattato soluzione o mannitolo soluzione 10%.

Non devono essere utilizzati altri diluenti.

Le infusioni endovenose di granisetron devono essere preparate al momento della somministrazione (vedere paragrafo 6.3).

La parte di prodotto non utilizzata o il materiale di scarto devono essere smaltiti conformemente alle disposizioni locali.

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

Teva Italia S.r.l.
Via Messina, 38
20154 Milano

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

AIC n. 038496079/M - 1 Fiala In Vetro Da 3 ml
AIC n. 038496081/M - 5 Fiale In Vetro Da 3 ml
AIC n. 038496093/M - 10 Fiale In Vetro Da 3 ml
AIC n. 038496105/M - 1 Flaconcino In Vetro Da 3 ml
AIC n. 038496117/M - 5 Flaconcini In Vetro Da 3 ml
AIC n. 038496129/M - 10 Flaconcini In Vetro Da 3 ml

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

03 giugno 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2012



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granisetron Teva Italia 1 mg/1 ml concentrato per soluzione iniettabile /per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato contiene 1 mg di granisetron (come granisetron cloridrato).
Ogni fiala o flaconcino contiene 1 ml di concentrato.

*Eccipienti*
1 ml di concentrato contiene 3,5 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile /per infusione
Soluzione sterile, trasparente, incolore, con pH 5,0-7,0.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Granisetron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione è indicato negli adulti per la prevenzione ed il trattamento di

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

Gransietron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione è indicato per la prevenzione di episodi ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia e da radioterapia.

Granisetron Teva Italia concentrato per soluzione per infusione 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 indotti da chemioterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia (NVIC e NVIR)*

*Prevenzione (nausea acuta e ritardata)*

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di granisetron concentrato per soluzione per infusione 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 concentrato per soluzione per infusione 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 soluzione iniettabile a distanza di almeno 10 minuti una dall'altra. La dose massima



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 metil- prednisolone somministrato prima dell'inizio e subito dopo la fine della chemioterapia

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di granisetron concentrato per soluzione per infusione 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 di 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 (NVPO)*

La dose di 1 mg (10 µg/kg) di granisetron deve essere diluita in 5 ml e somministrata per iniezione endovenosa lenta. La dose massima di granisetron che può essere somministrata nelle 24 ore non deve superare 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 del concetrato per soluzione per infusione nei bambini per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (NVPO).

*Popolazioni speciali*
*Pazienti anziani e insufficienza renale*

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

*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).

<u>Modo di somministrazione</u>

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.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

### 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-HT3 , anche per granisetron sono state segnalate alterazioni del tracciato ECG, incluso il prolungamento dell'intervallo QT. In pazienti con aritmia pre-esistente o disturbi della conduzione cardiaca, questo effetto potrebbe determinare conseguenze cliniche. Pertanto, occorre prestare cautela in pazienti con malattie cardiache concomitanti, durante una chemioterapia cardiotossica e/o con anormalità elettrolitiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

È stata segnalata sensibilità crociata fra antagonisti 5-HT3 (ad esempio dolasetron, ondansetron).

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

Come per gli altri antagonisti 5-HT3 , 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 in volontari sani, non vi è stata evidenza di interazioni fra granisetron e benzodiazepine (lorazepam), neurolettici (aloperidolo) o farmaci anti-ulcera (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
Nell'uomo, l'induzione degli enzimi epatici da parte del fenobarbital ha determinato un aumento della clearance plasmatica totale (circa 25%) dopo la somministrazione endovenosa di granisetron.
Gli studi *in vitro* hanno mostrato che il ketoconazolo può inibire il metabolismo del granisetron attraverso la famiglia di isoenzimi 3A del citocromo P450. La rilevanza clinica di tale dato è sconosciuta.

### 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 il 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.

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 Teva Italia 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 sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con granisetron alterazioni del tracciato ECG compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

**Granisetron 3 mg / 3 ml**

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse associate a granisetron e ad altri antagonisti 5-HT3 ed è tratta da studi clinici e post-commercializzazione.

Le categorie di frequenza sono le seguenti:
Molto comune ≥ 1/10
Comune ≥ 1/100 - < 1/10
Non comune ≥ 1/1.000 - < 1/100
Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)
Molto raro (< 1/10.000)

| | |
|---|---|
| *Disturbi del sistema immunitario* | |
| *Non comune* | Reazioni di ipersensibilità, ad esempio anafilassi, orticaria |
| *Disturbi psichiatrici* | |
| *Comune* | Insonnia |
| *Patologie del sistema nervoso* | |
| *Molto comune* | Cefalea |
| *Non comune* | Reazioni extrapiramidali |
| *Patologie cardiache* | |
| *Non comune* | Prolungamento del tratto QT |
| *Patologie gastrointestinali* | |
| *Molto comune* | Stitichezza |
| *Comune* | Diarrea |
| *Patologie epatobiliari* | |
| *Comune* | Aumento delle transaminasi epatiche* |
| *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* | |
| *Non comune* | 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-HT3 , con granisetron sono state segnalate alterazioni del tracciato ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 **e 4.5).**



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

### 4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici per granisetron. In caso di sovradosaggio con l'iniezione, deve essere praticato un trattamento sintomatico. Sono state somministrate dosi fino a 38,5 mg di granisetron 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-$HT_3$)
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-HT3 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 ed 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-HT3 . La serotonina rilasciata attiva i neuroni vagali tramite i recettori 5-HT3 che comportano, in definitiva, una severa risposta emetica mediata dalle zone trigger chemorecettoriali nell'*area postrema*.

Meccanismo d'azione

Granisetron è un potente antiemetico ed un antagonista altamente selettivo dei recettori 5-HT3 (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 D2 .

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 con farmaci neurotropi e altri principi attivi a causa della sua attività sul citocromo P 450 (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.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Sebbene sia stato osservato un prolungamento del tratto QT con gli antagonisti dei recettori 5-HT3 (vedere paragrafo 4.4), l'incidenza e l'entità dell'effetto è tale per cui non comporta alcun significato clinico nei soggeti 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 a 16 anni di età sottoposti a chirurgia elettiva. Nella maggior parte dei pazienti e'stato osservato il controllo totale di nausea e vomito post-operatori durante le prime 2 ore dopo l'intervento.

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della somministrazione orale è lineare fino a 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 litri/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 glucoronide. Sebbene la proprietà antiemetica è stata osservata per il il 7-OH granisetron e l'indazolina N-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 rilevato in soggetti non-anziani.

*Paediatria*

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



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rilevato particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e genotossicità. Gli studi di cancerogenità 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 su 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 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
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni
La soluzione deve essere utilizzata subito dopo la diluizione.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.
Conservare il prodotto nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml, fiale in vetro trasparente di tipo I; confezioni: 1, 5 o 10 fiale.
1 ml, flaconcini in vetro trasparente di tipo I, sigillati con tappo in gomma e cappuccio verde; confezioni: 1, 5 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Diluire prima dell'uso. Prodotto monouso. L'eventuale quantità inutilizzata del prodotto deve essere eliminata.
Le iniezioni e le infusioni del prodotto diluito devono essere controllate visivamente per rilevare eventuale presenza di materiale particellare prima della somministrazione. La soluzione deve essere utilizzata solo se limpida e priva di particelle.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Preparazione dell'infusione*

Bambini.
Per preparare la dose da 40 µg/kg, il volume appropriato è aspirato e diluito con un liquido per infusione fino a un volume totale di 10-30 ml. È possibile utilizzare una qualsiasi delle soluzioni elencate di seguito:

- Sodio cloruro soluzione 0,9% p/v
- Sodio cloruro soluzione 0,18% p/v e glucosio soluzione 4% p/v
- Glucosio soluzione 5% p/v
- Soluzione di Hartmann per iniezioni
- Sodio lattato soluzione o mannitolo soluzione 10%.

Non devono essere utilizzati altri diluenti.

Adulti

Per preparare una dose da 1 mg, 1 ml viene aspirato dalla fiala e diluito fino a 5 ml con sodio cloruro soluzione 0,9% p/v. Non devono essere utilizzati altri diluenti.

Le infusioni endovenose di granisetron devono essere preparate al momento della somministrazione (vedere paragrafo 6.3).

La parte di prodotto non utilizzata o il materiale di scarto devono essere smaltiti conformemente alle disposizioni locali.

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

Teva Italia S.r.l.
Via Messina, 38
20154 Milano

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

AIC n. 038496016/M - 1 Fiala In Vetro Da 1 ml
AIC n. 038496028/M - 5 Fiale In Vetro Da 1 ml
AIC n. 038496030/M - 10 Fiale In Vetro Da 1 ml
AIC n. 038496042/M - 1 Flaconcino In Vetro Da 1 ml
AIC n. 038496055/M - 5 Flaconcini In Vetro Da1 ml
AIC n. 038496067/M - 10 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

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

03 giugno 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2012



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco