

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

**Granisetron Sandoz GmbH 1mg/1ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso**

**Granisetron Sandoz GmbH 3mg/3ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso**

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Granisetron Sandoz GmbH 1 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.

Una fiala contiene: Principio attivo: granisetron 1 mg (in forma di granisetron cloridrato).

Granisetron Sandoz GmbH 3 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.

Una fiala contiene: Principio attivo: granisetron 3 mg (in forma di granisetron cloridrato).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Granisetron Sandoz GmbH è indicato nella prevenzione e nel trattamento degli episodi acuti e ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia, e nella prevenzione e trattamento di nausea e vomito post-operatori.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

##### **a) Prevenzione e trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia**

- **Fiale preriempite per uso endovenoso**

#### Adulti

La dose di granisetron raccomandata è di 3 mg, somministrata per iniezione endovenosa lenta (30 secondi) o per infusione endovenosa della durata di 5 minuti. La somministrazione della dose di 3 mg deve essere completata prima di iniziare la terapia citostatica.

Negli studi clinici condotti, la maggior parte dei pazienti ha richiesto solo una singola dose di granisetron entro le 24 ore.

In quella piccola percentuale di pazienti nei quali comparisse ugualmente nausea e vomito, per bloccare l'emesi in atto possono essere eventualmente somministrate, entro un periodo di 24 ore, una o due ulteriori dosi da 3 mg di granisetron, a distanza di almeno 10 minuti una dall'altra.

Dose massima giornaliera: entro un periodo di 24 ore possono essere somministrate fino a 3 dosi da 3 mg di granisetron ciascuna; la dose massima, pertanto, non dovrebbe superare i 9 mg.

Preparazione della soluzione per infusione: il contenuto di una fiala da 3 ml va diluito fino ad un volume totale da 20 ml a 50 ml in ciascuna delle seguenti soluzioni: sodio cloruro 0,9%, sodio cloruro 0,18% e destrosio 4%, destrosio 5%, soluzione di Hartmann, lattato di sodio, mannitolo.

L'efficacia del granisetron può essere incrementata se si somministra anche una dose singola di desametasone, per via endovenosa, prima dell'inizio della terapia citostatica.

#### Anziani, soggetti con ridotta funzionalità epatica o renale

Non sono richiesti aggiustamenti posologici rispetto alla posologia consigliata per gli adulti.

### Bambini

Dagli studi clinici condotti è emerso che la dose efficace di granisetron in pediatria è di 40 µg/kg (fino ad una dose massima di 3 mg per somministrazione), da somministrare per infusione endovenosa nell'arco di 5 minuti, prima dell'inizio della terapia citostatica.

Se necessario, nell'arco di 24 ore, è possibile somministrare un'ulteriore dose da 40 µg/kg, a distanza di almeno 10 minuti dall'infusione iniziale.

Preparazione della soluzione: un volume appropriato di granisetron (0,04 ml/kg = 40 µg/kg, fino ad un massimo di 3 ml, se prelevato dalla fiala e.v. da 3 mg/3 ml, e fino a un massimo di 1 ml se prelevato dalla fiala e.v. da 1 mg/1 ml) va diluito fino ad un volume totale da 10 ml a 30 ml, utilizzando le soluzioni descritte per gli adulti.

## **b) Prevenzione e trattamento di nausea e vomito post-operatori**

### **• Fiale per iniezione endovenosa**

#### Adulti

La dose raccomandata è di 1 mg, da somministrare per iniezione endovenosa lenta (30 secondi), sia per la prevenzione (prima dell'induzione dell'anestesia), che per il trattamento di nausea e vomito post-operatori in atto.

#### Anziani, soggetti con ridotta funzionalità epatica o renale

Non sono richiesti aggiustamenti posologici rispetto alla posologia consigliata per gli adulti.

#### Bambini

Granisetron Sandoz GmbH per via intramuscolare non è raccomandato per l'uso in età pediatrica in quanto non sono disponibili dati per l'impiego nella nausea e vomito post-operatori.

## **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").

## **4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Poiché è noto che il granisetron, come tutti gli antagonisti 5HT<sub>3</sub>, determina una riduzione della motilità intestinale, i pazienti con ostruzione subacuta del tratto intestinale dovrebbero essere attentamente monitorati dopo somministrazione del farmaco stesso.

Attenendosi agli schemi posologici sopra riportati, nessuna particolare precauzione né alcun adattamento posologico sono necessari per i pazienti anziani e per i pazienti affetti da insufficienza renale o epatica.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il granisetron è stato somministrato con buona tollerabilità contemporaneamente a benzodiazepine, neurolettici e farmaci anti-ulcera comunemente prescritti durante i trattamenti antiemetici. Inoltre, non sono finora emerse interazioni con le usuali chemioterapie emetogene. Il granisetron è risultato ben tollerato anche quando somministrato con gli anestetici e gli analgesici comunemente utilizzati in clinica.

Nell'ambito di studi condotti nell'uomo, l'induzione di enzimi epatici mediante fenobarbitale ha determinato un incremento di circa un quarto della clearance plasmatica totale di granisetron somministrato per via

endovenosa. Nel corso di studi preclinici condotti nei roditori, granisetron non ha indotto o inibito il sistema enzimatico del citocromo P450, deputato al metabolismo dei farmaci; inoltre, in sperimentazioni in vitro, non ha inibito l'attività di alcuna sottoclasse del citocromo P450. In studi in vitro in microsomi umani, ketoconazolo ha inibito l'ossidazione di granisetron ; tale fenomeno non è ritenuto di rilevanza clinica. Inoltre, studi in vitro sui microsomi umani, hanno evidenziato che la sottoclasse 3A4 del citocromo P450 (coinvolta nel metabolismo di alcuni dei principali analgesici oppioidi) non subisce modificazioni per effetto della somministrazione di granisetron.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

Per il granisetron non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. La somministrazione di granisetron a donne in stato di gravidanza va effettuata solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

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

È improbabile che il granisetron influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, dal momento che il granisetron può provocare cefalea e sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel guidare veicoli e usare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza per il granisetron si basa su studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'indicazione e dopo somministrazione di granisetron alle dosi raccomandate.

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla loro frequenza, ponendo come prima la più frequente e utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 10\%$ ), comune ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), non comune ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), rara ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) e molto rara ( $< 0,01\%$ ).

**Tabella 1: Percentuale di pazienti che hanno riportato eventi avversi negli studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'indicazione, dopo trattamento con granisetron**

Reazione avversa al farmaco	Percentuale di pazienti con eventi avversi		
	Granisetron (n=1268)	endovena	3 mg
<b>Alterazioni del sistema nervoso:</b>			
Molto comune    Cefalea	14%		
Comune            Sonnolenza	4%		
<b>Disordini generali:</b>			
Comune            Astenia	5%		
<b>Apparato gastrointestinale:</b>			
Comune            Diarrea	4%		
Comune            Costipazione	3%		

La Tabella 2 elenca gli eventi avversi riferiti negli studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'indicazione, dopo trattamento con granisetron , la cui attribuzione in molti casi è non certa.

**Tabella 2: Percentuale di pazienti che hanno riportato eventi avversi negli studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'indicazione, dopo trattamento con granisetron , la cui attribuzione in molti casi è non certa.**

	Percentuale di pazienti con eventi avversi	
Reazione avversa al farmaco	Granisetrone endovena 3 mg (n > 3000)	
<b>Alterazioni del sistema nervoso:</b>		
Comune	Agitazione	<2%
Comune	Ansia	<2%
Comune	Insonnia	<2%
Comune	Disgeusia (alterazioni del gusto)	2%
<b>Alterazioni cardiache:</b>		
Comune	Ipertensione	5%
<b>Apparato gastrointestinale:</b>		
Comune	Innalzamento ALT	3,3%
Comune	Innalzamento AST	2,8%
<b>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:</b>		
Comune	Piressia	3%
<b>Cute e tessuti sottocutanei:</b>		
Comune	Eruzioni cutanee	1%

#### *Alterazioni cardiache:*

Rare: ipotensione, bradicardia sinusale, fibrillazione atriale, blocchi A-V di varia entità, ectopia ventricolare compresa la tachicardia non sostenuta, anomalie ECG.

#### *Alterazioni del sistema immunitario:*

Rare: anafilassi, orticaria.

### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono stati mai riportati casi di sovradosaggio.

Non esistono antidoti specifici per granisetron : in caso di sovradosaggio è indicato un trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemetico e antinausea - antagonisti della serotonina (5HT<sub>3</sub>), codice ATC: A04AA02

Il granisetron è un potente antagonista altamente selettivo dei recettori 5HT<sub>3</sub> (5-idrossi-triptamina), responsabili dell'insorgenza dell'emesi da chemioterapia antitumorale e da radioterapia, compresa la irradiazione totale corporea. La mediazione dei recettori 5HT<sub>3</sub> è risultata chiaramente implicata anche nella genesi di nausea e vomito post-operatori.

Gli studi con leganti radioattivi hanno evidenziato che il granisetron ha una affinità trascurabile per altri tipi di recettori, sia gli altri tipi di recettori della serotonina (5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1C</sub>, 5HT<sub>2</sub>), sia i recettori adrenergici alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> e beta, i recettori dopaminergici D<sub>2</sub>, i recettori istaminergici H<sub>1</sub> ed i

recettori per benzodiazepine, picrotossina o oppioidi (K, mu e delta). In particolare, la bassa affinità verso i recettori D2 è confermata dal fatto che il granisetron non induce effetti extrapiramidali.

Studi farmacologici e clinici effettuati con il granisetron hanno dimostrato che il prodotto è efficace nel controllo della nausea e del vomito indotti da terapia citostatica sia nella profilassi che nel trattamento del vomito in atto e nell'emesi ritardata. Inoltre il granisetron si è dimostrato efficace anche nella profilassi e nel trattamento di nausea e vomito post-operatori.

Il granisetron non provoca variazioni clinicamente rilevanti della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o modificazioni del tracciato ECG, non influisce sulla vigilanza né sulla performance psicomotoria. Inoltre non influenza i livelli plasmatici di prolattina o aldosterone.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

*Somministrazione endovenosa* La farmacocinetica del granisetron dopo somministrazione endovenosa è stata ampiamente studiata nei volontari sani, in un range di dosaggio compreso tra 30 e 300 µg/kg, e nei pazienti, con un dosaggio compreso tra 10 e 160 µg/kg. I risultati dimostrano una farmacocinetica di tipo lineare, fino a dosi 4 volte superiori alla dose clinica raccomandata.

### *Distribuzione*

Il granisetron è ampiamente distribuito nei tessuti con un volume medio di distribuzione approssimativamente di 3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 65%.

L'emivita plasmatica media nei pazienti, sia dopo somministrazione orale che parenterale, è di circa 9 ore, con un'ampia variabilità interindividuale.

La concentrazione plasmatica di granisetron non è strettamente correlata alla sua efficacia clinica, che si manifesta anche quando il farmaco non è più determinabile nel plasma. Dopo somministrazione e.v., ad esempio, l'efficacia nel controllo della nausea e del vomito perdura 24 ore dopo una singola somministrazione ed altrettanto dopo somministrazione orale di 2 compresse rivestite con film da 1 mg.

### *Eliminazione*

L'eliminazione di granisetron avviene prevalentemente per metabolismo epatico, con successiva escrezione urinaria sotto forma di metaboliti (circa il 50% della dose) e come farmaco immodificato per circa il 12% della dose somministrata. Il rimanente è escreto nelle feci sotto forma di metaboliti.

Le vie di biotrasformazione comportano la N-demetilazione e l'ossidazione dell'anello aromatico seguito da coniugazione.

La cinetica del granisetron è stata studiata in volontari sani anche con la formulazione i.m.. I parametri farmacocinetici sono risultati praticamente sovrapponibili a quelli riscontrati con la via e.v.: ovviamente il tempo di rilascio nel torrente circolatorio è più lento per la formulazione intramuscolare rispetto alla formulazione endovenosa, così come la C<sub>max</sub> è lievemente inferiore, ma non esistono differenze statisticamente significative nei valori delle due AUC.

### *Farmacocinetica in particolari categorie di pazienti*

Dopo somministrazione di dosi singole per via endovenosa, in soggetti anziani i parametri farmacocinetici sono compresi nell'intervallo riscontrato nei soggetti non anziani e in pazienti affetti da grave insufficienza renale i parametri farmacocinetici sono generalmente simili a quelli rilevati in soggetti normali. Pertanto sia nei soggetti anziani che nei pazienti affetti da grave insufficienza renale non sono necessari aggiustamenti posologici.

In pazienti con insufficienza epatica dovuta a neoplasia di questo organo, la clearance plasmatica totale dopo dose singola endovenosa è dimezzata rispetto a quella dei soggetti normali. Tuttavia, anche in questi pazienti, non sono necessari aggiustamenti della posologia, alla luce dell'ampia variabilità individuale dei parametri farmacocinetici osservata nei pazienti, nonché dell'elevata tollerabilità di dosi ben al di sopra di quelle consigliate.

Nei bambini, dopo somministrazione di dosi singole endovenose, la farmacocinetica è simile agli adulti, posto che i relativi parametri (volume di distribuzione, clearance plasmatica totale) siano rapportati al peso corporeo.

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Elenco degli eccipienti:

sodio cloruro, acido citrico monoidrato, acido cloridrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

La somministrazione a scopo preventivo dovrebbe essere completata prima dell'inizio della terapia citostatica o dell'induzione dell'anestesia.

Come precauzione generale, granisetron non dovrebbe essere miscelato in soluzione con altri farmaci, fatta eccezione per desametasone sodio fosfato.

La diluizione concomitante di granisetron e desametasone sodio fosfato in soluzioni per infusione endovenosa di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5% è compatibile a concentrazioni di granisetron comprese tra 10 e 60 µg/ml e di desametasone sodio fosfato comprese tra 80 e 480 µg/ml.

Le soluzioni per infusione così ottenute sono stabili per 48 ore.

### **6.3. Periodo di validità**

36 mesi

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

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

L'infusione endovenosa di Granisetron Ebewe dovrebbe preferibilmente essere preparata al momento della somministrazione. Tuttavia Granisetron Sandoz GmbH è risultato stabile per 48 ore quando conservato a temperatura ambiente e protetto dalla luce nelle seguenti soluzioni: sodio cloruro 0,9%, sodio cloruro 0,18% e destrosio 4%, destrosio 5%, soluzione di Hartmann, lattato di sodio e mannitolo.

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

Granisetron Sandoz GmbH 1 mg/1 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso - 1 fiala

Granisetron Sandoz GmbH 1 mg/1 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso - 5 fiale

Granisetron Sandoz GmbH 3 mg/3 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 fiala

Granisetron Sandoz GmbH 3 mg/3 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 5 fiale

Fiale in vetro contenenti soluzione iniettabile.

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

ST\_GRANISETRON SANDOZ GMBH-Vers 1104-01

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).

Vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”.

### **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in Commercio**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10,  
6250 Kundl  
Austria  
Italia

### **Legale rappresentante in Italia**

Sandoz SPA  
Largo U. Boccioni 1,  
21040 Origgio ( VA)  
Italia

### **8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in Commercio**

Granisetron Sandoz GmbH 1 mg/1 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso - 1 fiala AIC: 038114017  
Granisetron Sandoz GmbH 1 mg/1 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso - 5 fiale AIC: 038114029  
Granisetron Sandoz GmbH 3 mg/3 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 fiala AIC: 038114031  
Granisetron Sandoz GmbH 3 mg/3 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 5 fiale AIC: 038114043

### **9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Febbraio 2009

### **10. Data di revisione del testo**

Agosto 2009