

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granisetron Mylan Generics 1 mg compresse rivestite con film  
Granisetron Mylan Generics 2 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di granisetron (come cloridrato)  
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di granisetron (come cloridrato)

Eccipiente (i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 52,9 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film contiene 106 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde, di colore bianco-biancastro con impresso "GS" su di un lato e lisce sull'altro lato.  
Compresse rotonde, di colore bianco-biancastro con impresso "GS2" su di un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Granisetron Mylan Generics compresse è indicato negli adulti per la prevenzione del trattamento di nausea acuta e vomito associati alla chemioterapia e radioterapia.

Granisetron Mylan Generics compresse sono indicate negli adulti per la prevenzione di episodi ritardati di nausea e vomito ritardati associati alla chemioterapia e radioterapia.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Una compressa da 1 mg due volte al giorno o una compressa da 2 mg una volta al giorno fino ad una settimana successiva alla radioterapia o alla chemioterapia.

La prima dose di Granisetron Mylan Generics deve essere assunta entro un'ora prima dell'inizio della terapia.

Il desametasone è utilizzato in concomitanza fino alla dose di 20 mg una volta al giorno per via orale.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di granisetron nei bambini non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Anziani e insufficienza renale*

Non sono richieste precauzioni particolari per l'uso in pazienti anziani o 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

Per uso orale

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

#### **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 il granisetron può ridurre la motilità dell'intestino crasso, i pazienti con segni di ostruzione intestinale sub-acuta devono essere attentamente 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 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 cardiotoxicità e/o con anomalie elettrolitiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

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

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica con l'uso di antagonisti della serotonina (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 inibitori della ricaptazione della serotonina noradrenalina (SNRI)). Si raccomanda di tenere sotto adeguata osservazione i pazienti per eventuali sintomi riconducibili alla sindrome serotoninergica.

Granisetron Mylan Generics contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Popolazione pediatrica

Non ci sono sufficienti evidenze cliniche per raccomandare la somministrazione di queste compresse nei bambini.

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

Come 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, questo 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.

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

#### 4.6. Fertilità, gravidanza ed 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 Mylan Generics.

##### 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

Granisetron non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e 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).

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

La seguente tabella elenca le reazioni avverse associate a granisetron 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  $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$

Raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	Reazioni di ipersensibilità, ad esempio anafilassi, orticaria
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Insomnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea

Non comune	Reazioni extrapiramidali Sindrome serotoninergica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Prolungamento del tratto QT
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Stitichezza
Comune	Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento delle transaminasi epatiche*
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
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-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).

Come con altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub>, casi di sindrome serotoninergica (inclusi alterazione dello stato mentale, disfunzione del sistema autonomo e anomalie neuromuscolari) sono stati segnalati in seguito all'uso concomitante di granisetron e altri farmaci serotoninergici (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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 4.9. Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per granisetron. In caso di sovradosaggio con le compresse deve essere fornito 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<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 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-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 antiemetico 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 orale ha dimostrato di prevenire la nausea e il vomito associati alla chemioterapia antitumorale negli adulti.

#### Nausea e vomito post-operatori

Granisetron somministrato per via orale 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 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 ketaconazolo 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).

## **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 della dose profilattica iniziale di granisetron non ha determinato differenze né in termini di proporzione di pazienti che rispondono al trattamento né in termini di durata del controllo dei sintomi.

#### Assorbimento

L'assorbimento di granisetron è rapido e completo, anche se la biodisponibilità orale è ridotta a circa il 60% come conseguenza del metabolismo di primo passaggio. La biodisponibilità orale generalmente non è influenzata dal cibo.

#### 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 glucoronide. Sebbene la proprietà antiemetica è stata osservata per 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 P450 (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).

##### Popolazione pediatrica

Queste compresse non sono raccomandate nei bambini.

##### Pazienti anziani

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

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e genotossicità. Studi di carcinogenesi non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo quando il prodotto viene usato alle dosi raccomandate. Tuttavia quando somministrato a dosi più elevate o per periodi di tempo prolungati, il rischio di carcinogenesi non può essere escluso.

Uno studio che ha preso in esame i canali ionici cardiaci umani clonati, ha dimostrato che il granisetron può potenzialmente agire sulla ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali HERG del potassio. Il granisetron ha mostrato di bloccare i canali sia del potassio sia del sodio, che potenzialmente interferiscono sia con la depolarizzazione sia con la ripolarizzazione mediante il prolungamento degli intervalli PR, QRS e QT. Questi dati aiutano a chiarire il meccanismo molecolare attraverso cui compaiono alcune delle alterazioni dell'ECG (particolarmente i prolungamenti QT e QRS) associati a questa classe di farmaci. Tuttavia non vi sono modificazioni della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e del tracciato dell'ECG. Se compaiono dei cambiamenti sono generalmente privi di significato clinico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Ipromellosa

Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

Titanio diossido(E171)  
Macrogol 400  
Polisorbato 80  
Ipromellosa

**6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3. Periodo di validità**

3 anni.

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.  
Conservare nella confezione originale.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC alluminio, in scatola di cartone contenente 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 037950019 - 1 mg compresse rivestite con film 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950021 - 1 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950033 - 1 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950045 - 1 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950058 - 1 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950060 - 1 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950072 - 1 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950084 - 1 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950096 - 1 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950108 - 1 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950110 - 1 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950122 - 1 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950134 - 1 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037950146 - 1 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950159 - 1 mg compresse rivestite con film 150 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950161 - 1 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950173 - 1 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950185 - 1 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950197 - 2 mg compresse rivestite con film 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950209 - 2 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950211 - 2 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950223 - 2 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950235 - 2 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950247 - 2 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950250 - 2 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950262 - 2 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950274 - 2 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950286 - 2 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950298 - 2 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950300 - 2 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950312 - 2 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950324 - 2 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950336 - 2 mg compresse rivestite con film 150 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950348 - 2 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950351 - 2 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 037950363 - 2 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: giugno 2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**