

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granisetron Hikma, soluzione iniettabile, 1 mg/ml

Granisetron Hikma, concentrato per soluzione per infusione, 1 mg/ml

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- fiala di granisetron cloridrato equivalente a 1 mg di granisetron in 1 ml di soluzione iniettabile (1 mg/1 ml)
- fiala di granisetron cloridrato equivalente a 3 mg di granisetron in 3 ml di concentrato per soluzione per infusione (3 mg/3 ml)

Il prodotto contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), pertanto viene considerato essenzialmente privo di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (1 mg/1 ml).

Concentrato per soluzione per infusione (3 mg/3 ml).

pH: 4,0 - 6,0

Osmolalità: 250 - 350 mOsmol/kg

Granisetron Hikma è una soluzione iniettabile trasparente e incolore fornita in fiale di vetro incolori.

Sistema di prerottura OPC per fiala da 1 ml - Blu

Sistema di prerottura OPC per fiala da 3 ml - Arancio

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Granisetron Hikma è indicato nei bambini di età uguale o superiore ai 2 anni per la prevenzione ed 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 e radioterapia (CINV e RINV).

Prevenzione (nausea acuta e ritardata)

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di Granisetron Hikma 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 5ml per mg.

Trattamento (nausea acuta)

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

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 8-20mg di desametasone somministrato prima dell'inizio della terapia citostatica o 250mg di metilprednisolone somministrato prima dell'inizio e subito dopo la fine della chemioterapia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Granisetron Hikma 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 acuti di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia sono state ben stabilite. La dose di 10-40 µg/kg di peso corporeo (fina a 3mg) 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 (PONV)

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

Per la prevenzione della nausea e del 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 richiesti precauzioni particolari per l'uso in 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).

Modo di somministrazione

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

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché Granisetron Hikma potrebbe ridurre la motilità intestinale, i pazienti affetti da ostruzione intestinale subacuta devono essere monitorati attentamente in seguito alla somministrazione del farmaco.

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 conseguenza 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).

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

Sindrome serotoninergica

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica con l'uso di 5-HT₃ antagonisti 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.

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.

Farmaci serotoninergici (ad esempio SSRI e SNRI)

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica in seguito all'uso concomitante di 5-HT₃ antagonisti e altri farmaci serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI) (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di granisetron durante la gravidanza umana per valutarne i potenziali effetti tossici. 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 Hikma.

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

E' improbabile che Granisetron Hikma 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 Hikma sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con Granisetron Hikma 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 Hikma e ad altri antagonisti 5-HT₃ ed è tratta da studi clinici e post commercializzazione

L'incidenza di effetti indesiderati è descritta come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$)

Molto raro ($<1/10.000$)

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

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, Sindrome serotoninergica
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).

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, deve essere intrapreso un trattamento sintomatico. Un paziente ha ricevuto una dose di Granisetron Hikma pari a 10 volte quella raccomandata. È stata riferita una leggera emicrania. Non sono stati osservati altri sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemetico ed antinausea, antagonisti della serotonina (5HT₃); 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 e un antagonista altamente selettivo dei recettori della 5-idrossitriptamina (5-HT₃). Studi di legame a leganti radioattivi hanno dimostrato che granisetron presenta un'affinità trascurabile per gli altri tipi di recettori, inclusi i 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 dai 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 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-HT₃, (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 a 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 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 ampiamente nei tessuti con un volume medio di distribuzione di circa 3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 65% circa.

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'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 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

Nei soggetti anziani, dopo somministrazione di dosi singole per via endovenosa, i parametri farmacocinetici rientravano nello stesso intervallo 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 evidenziato alcun particolare rischio per gli esseri umani in base a 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 condotto su canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che granisetron è in grado di influenzare la ripolarizzazione cardiaca bloccando i canali del potassio HERG.

E' stato dimostrato che granisetron può bloccare sia i canali del sodio che quelli del potassio e tale blocco può alterare sia la depolarizzazione che 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

Cloruro di sodio	
Acido citrico monoidrato	E330
Acido cloridrico: per la regolazione del pH	E507
Idrossido di sodio: per la regolazione del pH	E524

Acqua per preparazioni iniettabili,

6.2. Incompatibilità

Come precauzione generale, Granisetron Hikma non deve essere miscelato nella stessa siringa per iniezioni o nella stessa sacca per infusione o flacone con farmaci diversi dal desametasone sodio fosfato. Nel caso di trattamento profilattico, il fluido di infusione o il fluido per iniezioni preparato con Granisetron Hikma deve essere somministrato prima dell'inizio della chemioterapia o radioterapia o prima che il paziente sia anestetizzato.

6.3. Periodo di validità

36 mesi.

Le soluzioni diluite sono chimicamente stabili per 24 ore, se conservate a una temperatura inferiore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni precedenti all'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono solitamente eccedere 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare in frigorifero e non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro di tipo I incolore da 1 ml con OPC blu: 1 e 5 fiale per confezione.

Fiala in vetro di tipo I incolore da 3 ml con OPC arancione: 5 fiale per confezione.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

La soluzione deve essere analizzata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni trasparenti praticamente prive di particelle. Le infusioni endovenose di Granisetron Hikma dovrebbero essere preparate subito prima della somministrazione. Preparazione della soluzione per infusione per adulti: per preparare un fluido di infusione con una dose di 3 mg, si devono diluire 3 ml di concentrato per soluzione per infusione a un volume compreso tra 20 e 50 ml con uno dei seguenti fluidi

di infusione: cloruro di sodio 0,9%, cloruro di sodio 0,18% + glucosio 4%, glucosio 5%, soluzione di Hartmann, lattato di sodio 1,87%, mannitolo 10%.

Preparazione del fluido di infusione per bambini:

Per la preparazione di un fluido di infusione contenente una dose da 40 µg/kg di peso corporeo, si deve diluire una quantità appropriata del concentrato per soluzione per infusione a un volume di 10-30 ml con una delle soluzioni per infusione sopra menzionate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

Granisetron Hikma, soluzione iniettabile, 1 mg/ml (1 fiala) AIC n. 039737010

Granisetron Hikma, soluzione iniettabile, 1 mg/ml (5 fiale) AIC n. 039737022

Granisetron Hikma, concentrato per soluzione per infusione, 1 mg/ml
AIC n. 039737034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2010/Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO