

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granisetron Kabi 1 mg/ml, soluzione iniettabile.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo è granisetron.

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

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione iniettabile è un liquido chiaro, incolore.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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

Granisetron Kabi soluzione iniettabile 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

Prevenzione (nausea acuta e ritardata)

Una dose di 1-3 mg (10-40 µg/kg) di Granisetron Kabi soluzione iniettabile 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 Kabi soluzione iniettabile 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 Kabi 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 desametsone 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 Kabi soluzione iniettabile 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

La dose di 1 mg (10 µg/kg) di Granisetron Kabi soluzione iniettabile deve essere somministrata per iniezione endovenosa lenta. La dose massima di Granisetron Kabi 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 della soluzione iniettabile nei bambini per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori.

Pazienti anziani e insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

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

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

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 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 anomalie elettrolitiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

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

Questo medicinale contiene 1,37 mmol (o 31,5 mg) di sodio per una dose massima giornaliera di 9 mg. Deve essere tenuto in considerazione dai pazienti in dieta controllata per il sodio.

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.

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 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 Kabi.

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 Kabi non influenza o influenza 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 Kabi sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con Granisetron Kabi alterazioni del tracciato ECG compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella delle reazioni avverse

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

Le frequenze utilizzate nella tabella sotto sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
<i>Non comune</i>	Reazioni di ipersensibilità, ad esempio anafilassi, orticaria
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
<i>Comune</i>	Insonnia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
<i>Molto comune</i>	Cefalea
<i>Non comune</i>	Reazioni extrapiramidali
<i>Patologie cardiache</i>	
<i>Non comune</i>	Prolungamento del tratto QT
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
<i>Molto comune</i>	Stitichezza
<i>Comune</i>	Diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemetico e antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT₃). 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 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-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 prolungare il tratto QT (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

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 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 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.

Relazioni di farmacocinetica

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).

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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 non clinici 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

Acido citrico monoidrato
Acido cloridrico (per gli aggiustamenti del pH)
Sodio cloruro
Sodio idrossido (per gli aggiustamenti del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità del prodotto finito:
3 anni

Dopo la prima apertura:
una volta aperto il prodotto deve essere usato immediatamente.

Dopo la diluizione:
la stabilità chimica e fisica del prodotto in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C a riparo dalla luce solare diretta.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente e normalmente il prodotto non può essere conservato più a lungo di ventiquattro ore a 2 - 8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le fiale nell'imballaggio esterno per tenerle al riparo dalla luce. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml, fiale di vetro trasparente di tipo I

1 ml, fiale di vetro trasparente di tipo I

Confezioni:

5 x 1 ml, 10 x 1 ml

5 x 3 ml, 10 x 3 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per un solo utilizzo. La soluzione non utilizzata deve essere scartata.

Le soluzioni diluite devono essere ispezionate visivamente per verificare l'assenza di particelle visibili prima della somministrazione. Le soluzioni devono essere utilizzate solo se chiare e prive di particelle.

Preparazione dell'infusione

Adulti

Il contenuto della fiala da 1 ml può essere diluito in un volume di 5 ml, il contenuto della fiala da 3 ml può essere diluito in un volume di 15 ml.

Granisetron Kabi può essere diluito in 20 - 50 ml di liquido per infusione compatibile e quindi essere somministrato nell'arco di 5 minuti come infusione endovenosa in una qualsiasi delle soluzioni di seguito elencate:

Sodio cloruro 0,9% p/v iniettabile;

Glucosio iniettabile al 5% p/v;

Soluzione di Ringer lattato.

Non devono essere utilizzati altri diluenti.

Utilizzo nella popolazione pediatrica

Bambini di due o più anni: per preparare la dose di 10 - 40 µg/kg, il corrispondente volume viene prelevato e diluito con liquido per infusione (come per gli adulti) fino ad un volume totale di 10 - 30 ml.

Come precauzione generale, Granisetron Kabi non deve essere miscelato con altri prodotti.

Granisetron Kabi 1 mg/ml è compatibile con il desametasone disodico diidrogenofosfato ad una concentrazione di granisetron pari a 10 - 60 µg/ml e di desametasone fosfato pari a 80 - 480 µg/ml, diluito in una soluzione di cloruro di sodio 0,9% o di glucosio 5% per un periodo di ventiquattro ore.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala Verona

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

5 fiale x 1 ml	AIC: 039053018
5 fiale x 3 ml	AIC: 039053020
10 fiale x 1 ml	AIC: 039053032
10 fiale x 3 ml	AIC: 039053044

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Ottobre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del