

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SANCUSO 3,1 mg/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico di 52 cm² contiene 34,3 mg di granisetron, rilasciando 3,1 mg di granisetron in 24 ore.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico rettangolare sottile, traslucido, del tipo a matrice, con angoli arrotondati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SANCUSO cerotto transdermico è indicato negli adulti per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, per una durata prevista di 3-5 giorni consecutivi, dove la somministrazione di antiemetici per via orale sia complicata da fattori che rendono difficoltosa la deglutizione (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Applicare un singolo cerotto transdermico da 24 a 48 ore prima della chemioterapia, come opportuno.

A causa dell'aumento graduale dei livelli plasmatici di granisetron dopo l'applicazione del cerotto transdermico, all'inizio della chemioterapia si può osservare un'insorgenza dell'efficacia più lenta rispetto alla somministrazione di 2 mg di granisetron per via orale; il cerotto deve essere applicato 24-48 ore prima della chemioterapia.

Il cerotto transdermico deve essere rimosso dopo un minimo di 24 ore dal completamento della chemioterapia. Il cerotto transdermico può essere indossato per un periodo fino a 7 giorni, a seconda della durata del regime chemioterapico.

Dopo il monitoraggio ematologico di routine, il cerotto transdermico deve essere applicato solo ai pazienti per i quali è improbabile un ritardo del trattamento chemioterapico, al fine di ridurre la possibilità di un'inutile esposizione al granisetron.

Uso di corticosteroidi concomitanti

Le linee guida della *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) raccomandano la somministrazione di desametasone con un 5HT₃-antagonista prima della chemioterapia. Nello studio principale con SANCUSO, l'uso concomitante di corticosteroidi, ad es. desametasone, è stato consentito a condizione che facesse parte del regime chemioterapico. L'eventuale aumento dell'uso di corticosteroidi durante lo studio è stato riportato come trattamento di salvataggio.

Popolazioni speciali

Anziani

La dose è quella prevista per gli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale o epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. La dose è quella prevista per gli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sebbene non si siano osservate evidenze di un aumento dell'incidenza di reazioni avverse nei pazienti con insufficienza renale o epatica trattati con granisetron per via orale ed endovenosa, sulla base della farmacocinetica di granisetron deve essere applicato un certo grado di cautela in questa popolazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SANCUSO nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il cerotto transdermico deve essere applicato sulla cute sana intatta, pulita e asciutta, sulla parte esterna del braccio superiore. Se non è possibile applicare il cerotto transdermico sul braccio, l'applicazione può essere effettuata sull'addome. Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o lesa.

Ogni cerotto transdermico è confezionato in una bustina e deve essere applicato subito dopo l'apertura della stessa. La pellicola protettiva viene rimossa prima dell'applicazione.

Il cerotto transdermico non deve essere tagliato in più parti.

Nell'eventualità che un cerotto transdermico si stacchi completamente o parzialmente, il cerotto originale deve essere riapplicato nella stessa posizione con nastro chirurgico (se necessario). Se non è possibile riapplicarlo o se il cerotto transdermico è danneggiato, si deve applicare un nuovo cerotto transdermico nella stessa posizione di quello originale. Se ciò non è possibile, si deve applicare un nuovo cerotto transdermico sul braccio opposto. Il nuovo cerotto transdermico applicato deve essere rimosso in linea con i tempi sopra raccomandati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri antagonisti dei recettori 5-HT₃ o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni nella sede di applicazione

Negli studi clinici condotti con SANCUSO, le reazioni nella sede di applicazione segnalate sono state in genere di lieve intensità e non hanno comportato l'interruzione dell'uso. Se si verificano reazioni gravi, o se si verifica una reazione cutanea generalizzata (ad es. rash allergico, incluso rash eritematoso, maculare, papulare o prurito), il cerotto transdermico deve essere rimosso.

Patologie gastrointestinali

Granisetron può mascherare ileo e/o distensione gastrica progressivi causati da una patologia di base. I pazienti con segni di occlusione intestinale subacuta devono essere monitorati dopo la somministrazione perché granisetron può ridurre la motilità intestinale.

Patologie cardiache

Gli antagonisti dei recettori 5-HT₃, come granisetron, possono essere associati ad aritmie o anomalie dell'ECG. Ciò può essere di significatività clinica nei pazienti con aritmie o disturbi della conduzione cardiaca preesistenti e/o trattati con antiaritmici o beta-bloccanti. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti negli studi clinici con SANCUSO.

Esposizione alla luce solare

La luce solare diretta naturale o artificiale può avere un effetto su granisetron. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.3. I pazienti devono coprire la sede di applicazione del cerotto transdermico, ad es. con indumenti, se vi è il rischio di esposizione alla luce solare, per tutto il periodo di applicazione e per 10 giorni dopo la sua rimozione.

Doccia o lavaggio

Durante l'applicazione di SANCUSO è possibile farsi la doccia o lavarsi come al solito. Attività come nuotare, fare esercizio fisico intenso o usare la sauna devono essere evitate.

Fonti di calore esterne

Si deve evitare di esporre l'area del cerotto transdermico a fonti di calore esterne (ad es. borse di acqua calda o termofori).

Popolazioni speciali

Non è necessario un aggiustamento della dose per gli anziani o per i pazienti con insufficienza renale o epatica. Sebbene non si siano osservate evidenze di un aumento dell'incidenza di reazioni avverse nei pazienti con insufficienza renale o epatica trattati con granisetron per via orale ed endovenosa, sulla base della farmacocinetica di granisetron deve essere applicato un certo grado di cautela in questa popolazione.

Sindrome da serotonina

Con l'uso di antagonisti dei recettori 5-HT₃ sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina sia in monoterapia, ma soprattutto in associazione con altri medicinali serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)). Sono stati segnalati anche casi di possibili interazioni farmacologiche tra buprenorfina/oppioidi e medicinali serotoninergici, che hanno provocato una sindrome da serotonina. Si consiglia di tenere sotto adeguata osservazione i pazienti per l'insorgenza di sintomi suggestivi di sindrome da serotonina.

Reazioni cutanee

Negli studi clinici condotti con granisetron cerotto transdermico, sono state segnalate reazioni in sede di applicazione in genere di lieve intensità, che non hanno comportato l'interruzione dell'uso. Se si verificano reazioni severe, o se si verifica una reazione cutanea generalizzata (ad esempio eruzione allergica, inclusi eruzione eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare o prurito), il cerotto transdermico deve essere rimosso.

Potenziale di abuso e dipendenza da farmaci o sostanze

Granisetron non ha un potenziale noto di abuso e dipendenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per i medicinali serotoninergici (p. es. SSRI e SNRI, buprenorfina, oppioidi o altri medicinali serotoninergici) sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina in seguito all'uso concomitante di antagonisti dei recettori 5-HT₃ ed altri medicinali serotoninergici (inclusi SSRI e SNRI).

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori 5-HT₃ per via endovenosa con paracetamolo orale in soggetti umani comporta un blocco dell'effetto analgesico, attraverso un meccanismo farmacodinamico.

Poiché il granisetron è metabolizzato dagli enzimi metabolizzanti il principio attivo del citocromo P450

epatico (CYP1A1 e CYP3A4), gli induttori o inibitori di questi enzimi possono alterare la clearance, e quindi l'emivita, del granisetron.

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

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il ketoconazolo può inibire il metabolismo del granisetron mediante la famiglia degli isoenzimi 3A del citocromo P450. Non è nota la rilevanza clinica di questo dato.

Gli studi *in vitro* con utilizzo di microsomi umani indicano che il granisetron non stimola né inibisce il sistema enzimatico del citocromo P450.

Negli studi condotti in soggetti sani, non sono state indicate evidenze di interazione tra granisetron e benzodiazepine (lorazepam), neurolettici (aloperidolo) o medicinali antiulcera (cimetidina).

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra SANCUSO e chemioterapie oncologiche emetogene. Inoltre, non è stata osservata un'interazione tra granisetron e terapie oncologiche emetogene. In accordo con questi dati, non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti negli studi clinici con SANCUSO. In studi di interazione clinica, aprepitant non ha avuto effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica di granisetron.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di granisetron in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di SANCUSO durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se granisetron/metaboliti siano escreti nel latte materno. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con SANCUSO.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto del granisetron sulla fertilità umana.

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

L'effetto di SANCUSO sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari non è stato studiato.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di SANCUSO deriva da studi clinici controllati e dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa più comunemente segnalata negli studi clinici è stata la stipsi, che si è verificata in circa l'8,7% dei pazienti. La maggior parte delle reazioni avverse è stata di lieve o moderata gravità.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse derivate da studi clinici e segnalazioni spontanee con SANCUSO sono elencate nella tabella seguente.

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza

utilizzando la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate per SANCUSO

| Classificazione per sistemi e organi | Reazione avversa | Frequenza |
|--|--|------------|
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni d'ipersensibilità | Non nota |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Diminuzione dell'appetito | Non comune |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Non comune |
| | Distonia | Raro |
| | Discinesia | Raro |
| | Sindrome da serotonina | Non nota |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Vertigini | Non comune |
| Patologie vascolari | Vampate | Non comune |
| Patologie gastrointestinali | Stipsi | Comune |
| | Secchezza della bocca, nausea, conati di vomito | Non comune |
| Patologie epatobiliari | Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi | Non comune |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | Non comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Edema generalizzato | Non comune |
| | Irritazione in sede di applicazione* | Non comune |
| | Reazioni in sede di applicazione** | Non nota |

* Irritazione in sede di applicazione comprende: prurito in sede di applicazione e irritazione cutanea (segnalazioni spontanee)

** Reazioni in sede di applicazione comprendono: eritema in sede di applicazione, eruzione cutanea in sede di applicazione, dolore in sede di applicazione, ipersensibilità in sede di applicazione, vesciche in sede di applicazione, ustione in sede di applicazione, orticaria in sede di applicazione e colorazione anormale in sede di applicazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nei pazienti trattati con chemioterapia moderatamente o altamente emetogena può comunque comparire il vomito nonostante la terapia con un antiemetico, compreso SANCUSO.

Sindrome da serotonina

Con l'uso di antagonisti dei recettori 5-HT₃ sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina in monoterapia ma soprattutto in associazione con altri medicinali serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (norepinefrina) (SNRI)). Sono stati segnalati anche casi di possibili interazioni farmacologiche tra buprenorfina/oppioidi e medicinali serotoninergici, che hanno causato una sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5). Si consiglia di tenere sotto adeguata osservazione i pazienti per l'insorgenza di sintomi suggestivi di sindrome da serotonina.

Effetti della classe di farmaci

Gli effetti di classe per granisetron osservati con altre formulazioni (orali ed endovenose) sono i

seguenti:

- Reazioni di ipersensibilità, ad es. anafilassi, orticaria
- Insonnia
- Cefalea
- Reazioni extrapiramidali
- Sonnolenza
- Capogiri
- Prolungamento del QT
- Stipsi
- Diarrea
- Aumento delle transaminasi epatiche
- Rash
- Astenia

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 nell'[Allegato V](#)*.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il granisetron. In caso di sovradosaggio, il cerotto transdermico deve essere rimosso. Deve essere istituito un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT₃), codice ATC: A04AA02

Il granisetron è un potente antiemetico e antagonista altamente selettivo della 5-idrossitriptamina (recettori 5HT₃). Gli studi farmacologici hanno dimostrato che il granisetron è efficace contro la nausea e il vomito causati da terapia citostatica. Gli studi di legame con radioligandi hanno dimostrato che il granisetron ha un'affinità trascurabile per altri tipi di recettori, inclusi i siti di legame per 5HT₁, 5HT₂, 5HT₄ e dopamina D₂.

Uno studio principale di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, doppio placebo, multinazionale, ha confrontato l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di SANCUSO con quella di granisetron orale 2 mg una volta al giorno, nella prevenzione della nausea e del vomito, su un totale di 641 pazienti sottoposti a chemioterapia per più giorni. Lo studio era disegnato per dimostrare la non inferiorità di SANCUSO rispetto a granisetron orale.

La popolazione randomizzata nello studio comprendeva il 48% di uomini ed il 52% di donne, di età compresa tra 16 e 86 anni, sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (ME) o altamente emetogena (HE) per più giorni. Il 78% dei pazienti era bianco, con il 12% di asiatici ed il 10% di ispanici/latini.

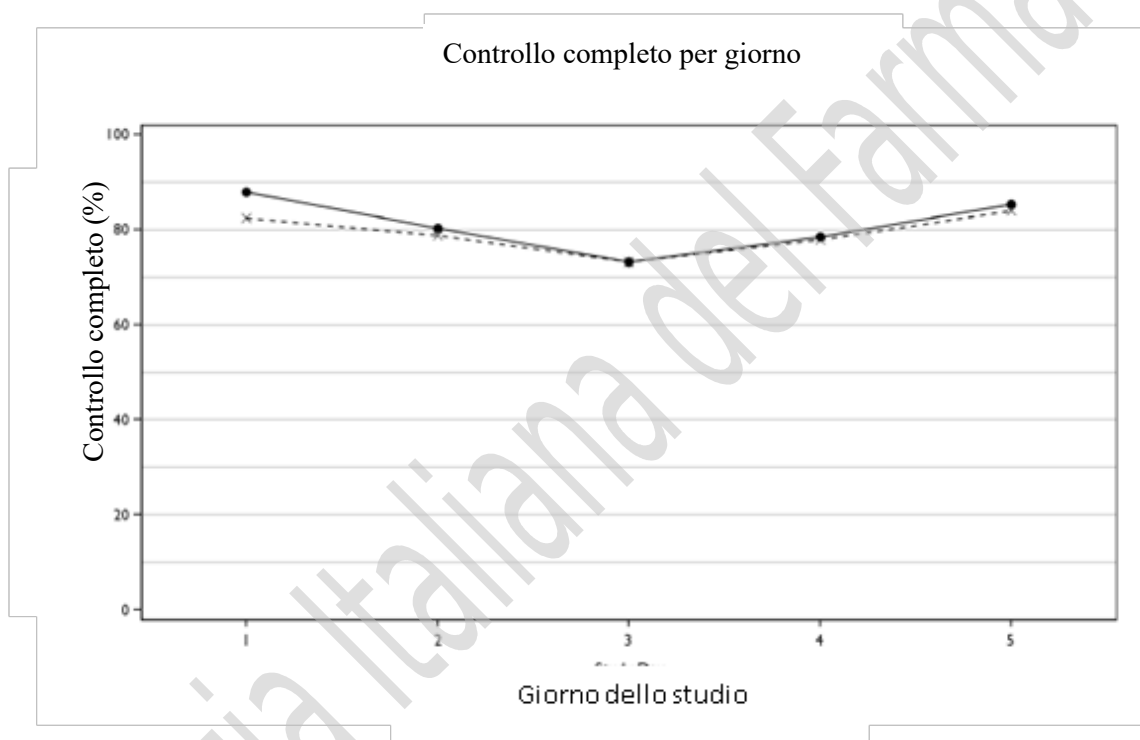
Il cerotto transdermico di granisetron è stato applicato da 24 a 48 ore prima della prima dose di chemioterapia e tenuto in posizione per 7 giorni. Il granisetron orale è stato somministrato giornalmente per tutta la durata del regime chemioterapico, un'ora prima di ciascuna dose di chemioterapia. L'attività antiemetica è stata valutata dalla prima somministrazione fino a 24 ore dopo l'inizio della somministrazione dell'ultimo giorno del regime chemioterapico ME o HE.

La non inferiorità di SANCUSO rispetto a granisetron orale è stata confermata, con un controllo

completo (CC) raggiunto nel 60,2% dei pazienti nel braccio SANCUSO e nel 64,8% dei pazienti trattati con il granisetron orale nell'insieme per protocollo (differenza -4,89%; intervallo di confidenza al 95% da -12,91% a +3,13%; n=284 cerotto transdermico, n=298 orale). Il CC è stato definito come assenza di vomito e/o conati di vomito, non più di lieve nausea e assenza di farmaci di salvataggio dalla prima somministrazione fino a 24 ore dopo l'inizio della somministrazione dell'ultimo giorno della chemioterapia.

A causa dell'aumento graduale dei livelli plasmatici di granisetron dopo l'applicazione del cerotto transdermico, all'inizio della chemioterapia i livelli plasmatici possono essere inferiori rispetto alla somministrazione di 2 mg di granisetron per via orale e si può quindi osservare un'insorgenza dell'efficacia più lenta. Di conseguenza, l'uso di SANCUSO è indicato nei pazienti in cui la somministrazione di antiemetici per via orale sia complicata da fattori che rendono difficoltosa la deglutizione.

Il controllo completo per giorno è illustrato di seguito.



Negli studi clinici con SANCUSO, non vi sono stati effetti correlati al trattamento su frequenza cardiaca o pressione arteriosa. La valutazione di ECG in serie eseguiti nei pazienti non ha evidenziato un prolungamento del QT né variazioni nella morfologia dell'ECG. L'effetto di SANCUSO sull'intervallo QTc è stato valutato specificamente in uno studio approfondito sul QTc in cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina), condotto con SANCUSO in 240 soggetti adulti di sesso maschile e femminile. Non è stato osservato alcun effetto significativo sul prolungamento del QTc per SANCUSO.

Una valutazione dell'adesività del cerotto transdermico, in 621 pazienti trattati con cerotti transdermici contenenti principio attivo o placebo, ha dimostrato che meno dell'1% dei cerotti si è staccato nel corso del periodo di applicazione di 7 giorni.

Non vi è esperienza di studi clinici con SANCUSO e pazienti in chemioterapia per meno di 3 giorni consecutivi, né per cicli ripetuti di chemioterapia o con chemioterapia ad alte dosi prima di trapianto di cellule staminali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il granisetron attraversa la cute intatta, giungendo alla circolazione sistemica, mediante un processo di diffusione passiva.

Dopo l'applicazione di SANCUSO, il granisetron viene assorbito lentamente, con concentrazioni massime raggiunte tra le 24 e le 48 ore.

Sulla base della misura del contenuto residuo del cerotto transdermico dopo la rimozione, viene somministrato circa il 65% di granisetron, corrispondente ad una dose giornaliera media di 3,1 mg al giorno.

La somministrazione concomitante di un singolo bolo endovenoso di 0,01 mg/kg (massimo 1 mg) di granisetron contemporaneamente all'applicazione di SANCUSO cerotto transdermico è stata studiata in soggetti sani. Un picco iniziale delle concentrazioni plasmatiche di granisetron, imputabile alla dose endovenosa, è stato raggiunto 10 minuti dopo la somministrazione. Il profilo farmacocinetico noto del cerotto transdermico nell'arco del periodo di applicazione (7 giorni) non è stato influenzato.

Dopo l'applicazione consecutiva di due cerotti transdermici di SANCUSO in soggetti sani, ciascuno per sette giorni, i livelli di granisetron sono stati mantenuti nell'arco del periodo di studio, con evidenza di un accumulo minimo.

In uno studio disegnato per valutare l'effetto del calore sul passaggio transdermico di granisetron da SANCUSO in soggetti sani, un termoforo che generava una temperatura media di 42°C è stato applicato sul cerotto transdermico per 4 ore ogni giorno, nell'arco del periodo di applicazione di 5 giorni. Anche se l'applicazione del termoforo è stata associata ad un aumento transitorio e di lieve entità del flusso del cerotto transdermico durante il periodo di applicazione del termoforo, non è stato osservato un aumento generale dell'esposizione al granisetron rispetto ad un gruppo di controllo.

In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, in cui SANCUSO è stato applicato per un periodo di 7 giorni, l'esposizione totale media (AUC_{0-infinito}) è stata di 416 ng h/ml (intervallo 55 - 1192 ng h/ml), con una variabilità interindividuale dell'89%. La C_{max} media era 3,9 ng/ml (intervallo 0,7 - 9,5 ng/ml), con una variabilità interindividuale del 77%. Questa variabilità è simile all'elevata variabilità nota nella farmacocinetica del granisetron dopo somministrazione orale o endovenosa.

Distribuzione

Il granisetron è distribuito con un volume di distribuzione medio di circa 3 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 65%. Il granisetron si distribuisce liberamente tra il plasma e i globuli rossi.

Biotrasformazione

Non sono state osservate differenze nei profili metabolici del granisetron tra l'uso orale e l'uso transdermico.

Il granisetron viene metabolizzato principalmente in 7-idrossigranisetron e 9'-N-desmetilgranisetron. Gli studi *in vitro* condotti con microsomi epatici umani indicano che il CYP1A1 è il principale enzima responsabile della 7-idrossilazione di granisetron, mentre il CYP3A4 contribuisce alla 9'-desmetilazione.

Eliminazione

Il granisetron viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico. Dopo la somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media variava da 33,4 a 75,7 l/h nei soggetti sani e da 14,7 a 33,6 l/h nei pazienti, con un'ampia variabilità interindividuale. L'emivita plasmatica media è di 4-6 ore nei soggetti sani e di 9-12 ore nei pazienti. Dopo l'applicazione del cerotto transdermico, l'emivita plasmatica apparente del granisetron nei soggetti sani è risultata prolungata a circa 36 ore, a causa della bassa velocità di assorbimento del granisetron attraverso la cute.

Negli studi clinici condotti con SANCUSO, è stato dimostrato che la clearance nei pazienti oncologici è circa metà di quella dei soggetti sani.

Dopo somministrazione endovenosa, circa il 12% della dose viene escreto immutato nelle urine dei soggetti sani in 48 ore. Il resto della dose viene escreto sotto forma di metaboliti, con il 49% nelle urine ed il 34% nelle feci.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Non sono stati studiati specificamente gli effetti del sesso sulla farmacocinetica di SANCUSO. Negli studi clinici condotti con SANCUSO non sono stati osservati effetti del sesso sulla farmacocinetica, con una grande variabilità interindividuale segnalata in entrambi i sessi. La modellazione di farmacocinetica di popolazione ha confermato l'assenza di un effetto di genere sulla farmacocinetica di SANCUSO.

Anziani

In uno studio clinico non si sono osservate differenze nella farmacocinetica plasmatica di SANCUSO in soggetti anziani di sesso maschile e femminile (≥ 65 anni), rispetto a soggetti più giovani (da 18 a 45 anni di età compresi).

Insufficienza renale o epatica

Non sono stati condotti studi clinici specifici per esaminare la farmacocinetica di SANCUSO nei pazienti con insufficienza renale o epatica. In un modello di farmacocinetica di popolazione non è stata identificata una relazione chiara tra la funzione renale (misurata dalla clearance della creatinina) e la clearance di granisetron. Nei pazienti con insufficienza renale o alterata funzionalità epatica, la farmacocinetica di granisetron è stata determinata dopo una dose endovenosa singola di 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di granisetron cloridrato.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica dovuta a coinvolgimento neoplastico del fegato, la clearance plasmatica totale era approssimativamente dimezzata rispetto ai pazienti senza insufficienza epatica. Data l'ampia variabilità nei parametri farmacocinetici di granisetron e la buona tollerabilità ben al di sopra della dose raccomandata, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica.

Insufficienza renale

Non è stata osservata alcuna correlazione tra la clearance della creatinina e la clearance totale nei pazienti oncologici, a indicazione che l'insufficienza renale non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica del granisetron.

Indice di massa corporea (IMC)

In uno studio clinico disegnato per valutare l'esposizione al granisetron da SANCUSO in soggetti con diversi livelli di massa grassa, utilizzando l'IMC come misura surrogata per la massa grassa, non sono state osservate differenze nella farmacocinetica plasmatica di SANCUSO in soggetti di sesso maschile e femminile con basso IMC [$< 19,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (maschi), $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (femmine)] e alto IMC (da 30,0 a 39,9 kg/m^2 inclusi), rispetto ad un gruppo di controllo (IMC da 20,0 a 24,9 kg/m^2 inclusi).

Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati in pazienti di età < 18 anni. Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di SANCUSO in pazienti pediatriche di età < 13 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base dei risultati di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e genotossicità. Gli studi di cancerogenicità non hanno evidenziato rischi speciali per l'uomo con l'uso alla dose raccomandata. Tuttavia, in caso di somministrazione di dosi più elevate e per un periodo prolungato, il rischio di cancerogenicità non può essere escluso; tuttavia, dato il breve periodo di applicazione raccomandato

per il sistema di somministrazione transdermico, non si prevede un rischio cancerogeno per l'uomo.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Questi studi non hanno evidenziato una compromissione della fertilità o un danno al feto dovuti a granisetron.

Nei ratti, il trattamento con granisetron non ha avuto alcun effetto sulla fertilità.

SANCUSO cerotto transdermico non ha evidenziato alcun potenziale di fotoirritazione o fotosensibilità nei test condotti *in vivo* su cavie. Il granisetron non è risultato fototossico nei test *in vitro* su una linea cellulare di fibroblasti di topo. Nei test della potenziale fotogenotossicità *in vitro* su una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), il granisetron ha determinato un aumento della percentuale di cellule con danno cromosomico in seguito a fotoirradiazione. Sebbene la rilevanza clinica di questo risultato non sia completamente chiara, i pazienti devono essere avvisati della necessità di coprire la sede di applicazione del cerotto transdermico, se vi è il rischio di esposizione alla luce solare, durante il periodo di applicazione e per 10 giorni dopo la sua rimozione (vedere paragrafo 4.4).

Nei test del potenziale di sensibilizzazione cutanea condotti sulle cavie, SANCUSO ha evidenziato un basso potenziale di irritazione.

Uno studio su canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che il granisetron può influire sulla ripolarizzazione cardiaca, attraverso il blocco dei canali del potassio hERG. È stato dimostrato che il granisetron blocca i canali sia del sodio che del potassio, con potenziale influenza sulla depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca e, pertanto, sugli intervalli PR, QRS e QT. Questi dati contribuiscono a chiarire i meccanismi mediante i quali possono verificarsi alcune delle variazioni dell'ECG (in particolare il prolungamento del QT e QRS), associate a questa classe di sostanze. Tuttavia, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sull'ECG in studi clinici con SANCUSO, incluso uno studio approfondito sul QT in 240 soggetti sani (vedere paragrafo 5.1).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivestimento esterno

Poliestere

Strato di matrice

Copolimero acrilato-vinilacetato

Pellicola protettiva

Poliestere siliconato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni cerotto transdermico è confezionato in una bustina termosaldada, costituita da carta/alluminio/LLDPE rivestito da poliestere.

Ogni confezione contiene 1 cerotto transdermico.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il cerotto transdermico contiene il principio attivo anche dopo l'uso. Dopo la rimozione, il cerotto transdermico deve essere piegato accuratamente a metà, con il lato adesivo verso l'interno, e poi smaltito fuori dalla portata dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi
Tel: +31 (0) 237200822

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

EU/1/12/766/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2012
Data del rinnovo più recente: 9 gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

PHARBIL Walthrop GmbH (una controllata di NextPharma)
Im Wirrigen 25
45731 Walthrop
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).