

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 1 mg
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 2 mg
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 1 mg di granisetron (in forma di cloridrato).
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 2 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

Eccipienti:

Ciascuna compressa contiene 69,38 mg di lattosio monoidrato.
Ciascuna compressa contiene 138,76 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono biconvesse, triangolari, di colore da bianco a quasi bianco, con impresso K1 su un lato.

Le compresse sono biconvesse, triangolari, di colore da bianco a quasi bianco, con impresso K2 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kytril compresse rivestite con film è indicato negli adulti per la prevenzione e il trattamento di episodi acuti di nausea e vomito indotti da chemioterapia o da radioterapia.

Kytril compresse rivestite con film è indicato negli adulti per la prevenzione di episodi ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia e da radioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 mg due volte al giorno oppure 2 mg una volta al giorno fino ad una settimana dopo la radioterapia o la chemioterapia. La prima dose di Kytril deve essere somministrata entro un'ora prima di iniziare la terapia. 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.

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

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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 cardi tossica e/o con anomalie elettrolitiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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-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 e 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 Kytril.

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

Kytril 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 Kytril sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con Kytril 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 Kytril e ad altri antagonisti 5-HT₃ 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 ($< 1/10.000$)

<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>	
<i>Comune</i>	Aumento delle transaminasi epatiche*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
<i>Non comune</i>	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).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici per Kytril. In caso di sovradosaggio con le compresse, deve essere praticato un trattamento sintomatico. Sono state somministrate dosi fino a 38,5 mg di Kytril 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-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 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 P 450 (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 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 P-450 (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.

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 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 alterazioni, queste sono generalmente prive di significato clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister - [Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della.....

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 1 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/3 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/5 ml soluzione iniettabile
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo è granisetron.

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

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

Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 3 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 0,6 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

Kytril 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.

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

Kytril 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 Kytril 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 Kytril 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 Kytril 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

desametasone 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 Kytril 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 Kytril soluzione iniettabile deve essere somministrata per iniezione endovenosa lenta. La dose massima di Kytril 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.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani e insufficienza renale

Non sono richiesti 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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).

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 e 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 Kytril.

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

E' improbabile che Kytril 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 Kytril sono cefalea e stitichezza, che possono essere transitorie. Sono state riferite con Kytril 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 Kytril e ad altri antagonisti 5-HT₃ 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 ($< 1/10.000$)

<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

Patologie del sistema nervoso	
<i>Molto comune</i>	Cefalea
<i>Non comune</i>	Reazioni extrapiramidali
Patologie cardiache	
<i>Non comune</i>	Prolungamento del tratto QT
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune</i>	Stitichezza
<i>Comune</i>	Diarrea
Patologie epatobiliari	
<i>Comune</i>	Aumento delle transaminasi epatiche*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non comune</i>	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).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici per Kytril. In caso di sovradosaggio con l'iniezione, deve essere praticato un trattamento sintomatico. Sono state somministrate dosi fino a 38,5 mg di Kytril 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-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 P 450 (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 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 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 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 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).

Pazienti anziani

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

Paediatrica

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 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

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione iniettabile è contenuta in fiale di vetro standard incolore con un volume nominale pari a 1 ml 3 ml.

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 1 mg
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 2 mg
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Granisetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 1 mg di granisetron (in forma di cloridrato).
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 2 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.
[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN**

COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 1 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/3 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/5 ml soluzione iniettabile
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Granisetron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di granisetron (in forma di cloridrato).
Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di granisetron (in forma di cloridrato).
Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 3 mg di granisetron (in forma di cloridrato).
Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 0,6 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 1 mg
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 2 mg
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Granisetron

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FIALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 1 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/3 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/5 ml soluzione iniettabile
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Granisetron
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 1 mg
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) compresse rivestite con film da 2 mg
[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Granisetron

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kytril e a che cosa serve
2. Prima di prendere Kytril
3. Come prendere Kytril
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kytril
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È KYTRIL E A CHE COSA SERVE

Kytril contiene una sostanza denominata granisetron che appartiene ad un gruppo di medicinali denominati "antagonisti del recettore 5-HT₃" o "antiemetici". Queste compresse devono essere utilizzate solamente negli adulti.

Kytril viene impiegato per prevenire o trattare la nausea e il vomito provocati dal trattamento con altri medicinali, quali, ad esempio, la chemioterapia o la radioterapia per il tumore.

2. PRIMA DI PRENDERE KYTRIL

Non prenda Kytril compresse

- se è allergico (ipersensibile) a granisetron o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Kytril (elencati al paragrafo 6: "Altre informazioni" ed "Informazioni importanti su alcuni degli eccipienti di Kytril", qui di seguito elencati).

Se ha dubbi, prima di prendere queste compresse si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Faccia particolare attenzione con Kytril

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di usare queste compresse se:

- ha dei problemi nei movimenti intestinali a causa di un blocco intestinale.
- ha disturbi cardiaci, viene trattato per il tumore con un medicinale che notoriamente danneggia il cuore o se ha problemi con i livelli di sali, quali ad esempio potassio, sodio o calcio nell'organismo (alterazione degli elettroliti).
- sta assumendo altri farmaci "antagonisti del recettore 5-HT₃", che comprendono dolasetron, ondansetron, impiegati come Kytril nel trattamento e nella prevenzione della nausea e del vomito.

Bambini

I bambini non devono assumere queste compresse.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione medica. Questo perché Kytril può influenzare il modo in cui agiscono alcuni medicinali. Anche altri medicinali possono influenzare il modo in cui agiscono queste compresse.

Informi in particolare il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali impiegati per trattare il battito cardiaco irregolare diversi dagli "antagonisti del recettore 5-HT₃", quali ad esempio dolasetron o ondansetron (vedere "Faccia particolare attenzione con Kytril", come sopra riportato)
- fenobarbitale, un medicinale impiegato per trattare l'epilessia
- ketoconazolo, un medicinale impiegato per trattare le infezioni fungine
- eritromicina, antibiotico impiegato per trattare le infezioni batteriche

Gravidanza e allattamento

Non deve prendere queste compresse se è in gravidanza, se sta cercando di iniziare una gravidanza o se sta allattando, a meno che il medico non glielo abbia prescritto.

Chieda consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kytril non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare strumenti o macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Kytril

Questo medicinale contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE KYTRIL

Prenda sempre Kytril seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

La dose di Kytril varia da un paziente all'altro a seconda dell'età, del peso e se il medicinale le è stato dato per prevenire o trattare la nausea e il vomito. Il medico calcolerà la dose da assumere.

Prevenzione della nausea o del vomito

La prima dose di Kytril viene somministrata di solito un'ora prima della radioterapia o chemioterapia. La dose sarà di una o due compresse da 1 mg o **una compressa da 2 mg** una volta al giorno fino ad una settimana dopo la radioterapia o chemioterapia.

Trattamento della nausea o del vomito

La dose sarà di solito di una o due compresse da 1 mg o **una compressa da 2 mg** una volta al giorno, ma il medico potrà decidere di aumentare la dose fino a 9 compresse da 1 mg al giorno.

Se prende più Kytril di quanto deve

Se pensa di avere preso troppe compresse, si rivolga al medico o all'infermiere. I sintomi di un sovradosaggio comprendono un lieve mal di testa. Verrà trattato a seconda dei sintomi.

Se dimentica di prendere Kytril

Se pensa di aver dimenticato di prendere il medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Kytril

Non interrompa l'assunzione di Kytril prima che il trattamento antitumorale sia terminato. Se interrompe l'assunzione di Kytril, i sintomi potranno ricomparire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Kytril può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se nota il seguente problema, si rivolga direttamente al medico:

- reazioni allergiche (anafilassi). I segni possono comprendere gonfiore della gola, del viso, delle labbra e della bocca, difficoltà a respirare o a deglutire.

Altri effetti indesiderati che si possono manifestare durante l'assunzione di questo farmaco sono:

Molto comune: colpisce più di 1 soggetto su 10

- mal di testa
- stitichezza. Il medico verificherà il suo stato di salute.

Comune: colpisce da 1 a 10 soggetti su 100

- difficoltà a dormire (insonnia)
- alterazioni della funzionalità del fegato indicate dagli esami del sangue
- diarrea.

Non comune: colpisce da 1 a 10 soggetti su 1.000

- eruzioni cutanee o una reazione allergica della pelle oppure pomfi (orticaria). I segni possono comprendere bollicine di colore rosso, sollevate e pruriginose.
- alterazioni del battito cardiaco (ritmo) ed alterazioni osservate all'ECG (registrazione elettrica del cuore).
- movimenti involontari anomali quali tremore, rigidità muscolare e contrazioni muscolari.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

5. COME CONSERVARE KYTRIL

Tenere Kytril fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi le compresse dopo la data di scadenza che è riportata sul {contenitore [Da completare a livello nazionale]} e sul cartone dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

[Da completare a livello nazionale]

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kytril

Il principio attivo è granisetron.

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

Gli eccipienti sono:

[Da completare a livello nazionale]

Aspetto di Kytril e contenuto della confezione

Blister - [Da completare a livello nazionale]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare a livello nazionale]

{Nome e indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri della Comunità Economica Europea con le seguenti denominazioni:

Austria, Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Portogallo, Romania, Repubblica Slovacca, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito: Kytril

Germania: Kevatril

Questo foglio illustrativo è stato approvato il {MM/AAAA}.

[Da completare a livello nazionale]

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 1 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/3 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/1 ml soluzione iniettabile
Kytril e denominazioni associate (vedere l'Allegato 1) 3 mg/5 ml soluzione iniettabile

[Vedere l'Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

Granisetron

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kytril e a che cosa serve
2. Prima di ricevere Kytril
3. Come ricevere Kytril
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kytril
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È KYTRIL E A CHE COSA SERVE

Kytril contiene una sostanza denominata granisetron che appartiene ad un gruppo di medicinali denominati "antagonisti del recettore 5-HT₃" o "antiemetici".

Kytril viene impiegato per prevenire o trattare la nausea e il vomito provocati dal trattamento con altri medicinali, quali, ad esempio, la chemioterapia o la radioterapia per il tumore e da interventi chirurgici.

La soluzione iniettabile è da utilizzare negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età.

2. PRIMA DI RICEVERE KYTRIL

Non usi Kytril

- se è allergico (ipersensibile) a granisetron o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Kytril (elencati al paragrafo 6: "Altre informazioni")

Se ha dubbi, prima di ricevere l'iniezione si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Faccia particolare attenzione con Kytril

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di usare Kytril se:

- ha dei problemi nei movimenti intestinali a causa di un blocco intestinale.
- ha disturbi cardiaci, viene trattato per il tumore con un medicinale che notoriamente danneggia il cuore o se ha problemi con i livelli di sali, quali ad esempio potassio, sodio o calcio nell'organismo (alterazione degli elettroliti).
- sta assumendo altri farmaci "antagonisti del recettore 5-HT₃", che comprendono dolasetron, ondansetron, impiegati come Kytril nel trattamento e nella prevenzione della nausea e del vomito.

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione medica. Questo perché Kytril può

influenzare il modo in cui agiscono alcuni medicinali. Anche altri medicinali possono influenzare il modo in cui l'iniezione agisce.

Informi in particolare il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo i seguenti medicinali:

- medicinali impiegati per trattare il battito cardiaco irregolare diversi dagli "antagonisti del recettore 5-HT₃", quali ad esempio dolasetron o ondansetron (vedere "Faccia particolare attenzione con Kytril", come sopra riportato)
- fenobarbitale, un medicinale impiegato per trattare l'epilessia
- ketoconazolo, un medicinale impiegato per trattare le infezioni fungine
- eritromicina antibiotico, impiegato per trattare le infezioni batteriche

Gravidanza e allattamento

Non deve ricevere questa iniezione se è in gravidanza, se sta cercando di iniziare una gravidanza o se sta allattando, a meno che il medico non glielo abbia prescritto.

Chieda consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Kytril alteri la capacità di guidare veicoli o di usare strumenti o macchinari.

3. COME RICEVERE KYTRIL

L'iniezione le verrà somministrata da un medico o da un infermiere. La dose di Kytril varia da un paziente all'altro a seconda dell'età, del peso e se il medicinale le è stato dato per prevenire o trattare la nausea e il vomito. Il medico calcolerà la dose da assumere.

Kytril può essere somministrato come iniezione nelle vene (endovenosa).

Prevenzione della sensazione di nausea o vomito dopo la radio- o chemioterapia

L'iniezione le verrà somministrata prima che inizi la radio- o chemioterapia. L'iniezione endovenosa richiederà da 30 secondi a 5 minuti e la dose sarà normalmente compresa tra 1 e 3 mg. Il medicinale può essere diluito prima di essere iniettato.

Trattamento della sensazione di nausea o vomito dopo la radio- o chemioterapia

L'iniezione richiederà da 30 secondi a 5 minuti e la dose sarà normalmente compresa tra 1 e 3 mg. Il medicinale può essere diluito prima di iniettarlo in vena. Potrà ricevere più iniezioni per arrestare il malessere dopo la prima dose. Dovranno passare almeno 10 minuti tra un'iniezione e l'altra. La dose massima di Kytril che verrà somministrata sarà di 9 mg al giorno.

Associazione con steroidi

L'effetto dell'iniezione può essere migliorato con l'impiego di medicinali denominati adrenocorticosteroidi. Lo steroide verrà somministrato alla dose compresa tra 8 e 20 mg di desametasone prima della radioterapia o della chemioterapia oppure come 250 mg di metilprednisolone, che verranno somministrati prima e dopo la radioterapia o la chemioterapia.

Impiego nei bambini nella prevenzione o nel trattamento della sensazione di nausea o vomito dopo radioterapia o chemioterapia

Ai bambini Kytril verrà somministrato mediante iniezione endovenosa, come descritto sopra, e la dose dipenderà dal peso del bambino. Le iniezioni verranno diluite e praticate prima della radioterapia o della chemioterapia e occorreranno 5 minuti. Ai bambini verrà somministrato un massimo di 2 dosi al giorno con un intervallo di almeno 10 minuti.

Trattamento della sensazione di nausea o vomito dopo un intervento chirurgico

L'iniezione nelle vene richiederà da 30 secondi a 5 minuti e la dose sarà solitamente di 1 mg. La dose massima di Kytril che verrà somministrata sarà di 3 mg al giorno.

Impiego nei bambini nella prevenzione o nel trattamento della sensazione di nausea o vomito dopo un intervento chirurgico

Ai bambini non dovrà essere somministrato questa iniezione per trattare la sensazione di nausea o di vomito dopo un intervento chirurgico.

Se riceve troppo Kytril

Poiché l'iniezione le verrà somministrata da un medico o da un infermiere, è improbabile che ne riceva troppa. Tuttavia, se è preoccupato, si rivolga al medico o all'infermiere. I sintomi di un sovradosaggio comprendono un lieve mal di testa. Verrà trattato a seconda dei sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Kytril può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se nota il seguente problema, si rivolga direttamente al medico:

- reazioni allergiche (anafilassi). I segni possono comprendere gonfiore della gola, del viso, delle labbra e della bocca, difficoltà a respirare o a deglutire.

Altri effetti indesiderati che si possono manifestare durante l'assunzione di questo farmaco sono:

Molto comune: colpisce più di 1 soggetto su 10

- mal di testa
- stitichezza. Il medico verificherà il suo stato di salute.

Comune: colpisce da 1 a 10 soggetti su 100

- difficoltà a dormire (insonnia)
- alterazioni della funzionalità del fegato indicate dagli esami del sangue
- diarrea.

Non comune: colpisce da 1 a 10 soggetti su 1.000

- eruzioni cutanee o una reazione allergica della pelle oppure pomfi (orticaria). I segni possono comprendere bollicine di colore rosso, sollevate e pruriginose.
- alterazioni del battito cardiaco (ritmo) ed alterazioni osservate all'ECG (registrazione elettrica del cuore).
- movimenti involontari anomali quali tremore, rigidità muscolare e contrazioni muscolari.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

5. COME CONSERVARE KYTRIL

[Da completare a livello nazionale]

Tenere Kytril fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi la soluzione iniettabile dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e/o sulla fiala dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kytril

Il principio attivo è granisetron.

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

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

Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 3 mg di granisetron (in forma di cloridrato).
Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 0,6 mg di granisetron (in forma di cloridrato).

Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, acido citrico monoidrato, acido cloridrico e sodio idrossido per la correzione del pH (acidità).

[Da completare a livello nazionale]

Aspetto di Kytril e contenuto della confezione

Fiale - [Da completare a livello nazionale]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Da completare a livello nazionale]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri della Comunità Economica Europea con le seguenti denominazioni:

Austria, Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Portogallo, Romania, Repubblica Slovacca, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito: Kytril

Germania: Kevatril

Questo foglio illustrativo è stato approvato il {MM/AAAA}.

[Da completare a livello nazionale]

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della