

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Granisetron Actavis 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg Granisetron (als Granisetronhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 138,75 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dreieckige, weiße, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „G2“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Granisetron-Tabletten sind indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und akutem Erbrechen hervorgerufen durch Chemo- bzw. Strahlentherapie.

Granisetron-Tabletten sind indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Übelkeit und verzögertem Erbrechen hervorgerufen durch Chemo- bzw. Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 mg zweimal täglich oder 2 mg einmal täglich für bis zu einer Woche nach Chemo- bzw. Strahlentherapie. Für die 1 mg Dosierung stehen andere Arzneimittel zur Verfügung. Die erste Dosis Granisetron sollte innerhalb 1 Stunde vor Beginn der Therapie eingenommen werden. Dexamethason wurde in Dosierungen von bis zu 20 mg täglich gleichzeitig angewendet.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher nicht belegt.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz

Für ältere Patienten und für Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Leberinsuffizienz

Es gibt bisher keine Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit Leberinsuffizienz. Dennoch sollte aufgrund seiner Kinetik die Anwendung von Granisetron bei dieser Patientengruppe mit gewisser Sorgfalt erfolgen. Eine Dosisanpassung ist indes nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Granisetron die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern kann, sollten Patienten mit Anzeichen eines subakuten Darmverschlusses (Subileus) nach Verabreichung von Granisetron sorgfältig überwacht werden.

Wie für andere 5-HT₃-Antagonisten wurden auch für Granisetron EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung beschrieben. Bei Patienten mit vorbestehenden Arrhythmien oder kardialen Erregungsleitungsstörungen kann dies möglicherweise klinische Auswirkungen haben. Daher ist bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen, kardiotoxischer Chemotherapie und/oder gleichzeitigen Elektrolytverschiebungen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Über eine Kreuzempfindlichkeit zwischen 5-HT₃-Antagonisten (z. B. Dolasteron, Ondansetron) wurde berichtet.

Serotonin-Syndrom

Bei der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten entweder alleine oder vermehrt in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs]) wurden Fälle von Serotonin-Syndrom berichtet. Es wird daher empfohlen, Patienten angemessen auf Symptome des Serotonin-Syndroms hin zu beobachten.

Pädiatrische Patienten

Da der klinische Nachweis unzureichend ist, wird die Anwendung dieser Tabletten bei Kindern nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit den seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie für andere 5-HT₃-Antagonisten wurden für Granisetron Fälle von EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und/oder arrhythmogen sind, könnte dies klinische Auswirkungen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Studien mit gesunden Probanden ergaben keine Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Granisetron und Benzodiazepinen (Lorazepam), Neuroleptika (Haloperidol) oder Ulkusmitteln (Cimetidin). Ebenso zeigte Granisetron keine offensichtlichen Wechselwirkungen mit emetogenen Chemotherapeutika zur Behandlung von Krebs.

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien bei anesthesierten Patienten durchgeführt.

Serotonerge Arzneimittel (z.B. SSRIs und SNRIs)

Bei gleichzeitiger Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRIs und SNRIs) wurden Fälle von Serotonin-Syndrom berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Granisetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen keine direkte oder indirekte Reproduktionstoxizität erkennen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist als Vorsichtsmaßnahme vorzuziehen, die Anwendung von Granisetron während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Granisetron oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Als Vorsichtsmaßnahme sollte davon abgeraten werden, während der Behandlung mit Granisetron zu stillen.

Fertilität

Bei Ratten zeigte Granisetron keine schädigenden Wirkungen hinsichtlich der Reproduktivität und Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Granisetron Actavis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Granisetron sind Kopfschmerzen und Verstopfung, die vorübergehender Natur sein können. Über EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung wurde unter Behandlung mit Granisetron berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind aus den Daten klinischer Prüfungen und Erfahrungen nach Markteinführung abgeleitete Nebenwirkungen aufgelistet, die in Verbindung mit Granisetron und anderen 5-HT₃-Antagonisten stehen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000 bis <1/100
Selten:	≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000

Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	allergische Reaktionen, gelegentlich schwer (Anaphylaxie), Urtikaria
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Gelegentlich</i>	extrapyramidale Reaktionen

	Serotonin-Syndrom (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)
Herzerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	QT-Intervall-Verlängerung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	Verstopfung
<i>Häufig</i>	Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Anstieg der Transaminasen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag

*Trat bei der mit dem Vergleichsprodukt behandelten Patientengruppe ähnlich häufig auf

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wie für andere 5-HT₃-Antagonisten wurden für Granisetron Fälle von EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Wie bei anderen 5-HT₃-Antagonisten wurden Fälle von Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomen Funktionsstörungen und neuromuskulären Anomalien) nach gleichzeitiger Anwendung von Granisetron Actavis und anderen serotonergen Arzneimitteln berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Granisetron.

Bei einer Überdosierung mit den Tabletten sollte eine symptomatische Therapie erfolgen. Dosierungen bis zu 38,5 mg Granisetron als Einzelinjektion wurden berichtet, wonach leichte Kopfschmerzen auftraten, jedoch ohne weitere Folgezustände.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin (5-HT₃)-Antagonisten; ATC-Code: A04AA02

Neurologische Mechanismen, Serotonin-vermittelter Brechreiz und Erbrechen

Serotonin ist der hauptverantwortliche Neurotransmitter für die Zytostatika- und Strahlungstherapie induzierte Emesis. Die 5-HT₃-Rezeptoren sind an drei Stellen lokalisiert: den vagalen Nervenden im Gastrointestinaltrakt und den Chemorezeptortriggerzonen in der *Area postrema* und der *Nucleus tractus solitarius* des Brechzentrums im Hirnstamm. Die Chemorezeptortriggerzonen befinden sich auf dem Boden des IV. Hirnventrikels (*Area postrema*). Dieser Struktur fehlt eine effektive Blut-Hirn-

Schranke und ist daher empfänglich für Emetika sowohl aus dem Blutkreislauf als auch der zerebrospinalen Flüssigkeit. Das Brechzentrum befindet sich in den medullären Strukturen des Hirnstamms. Es erhält Hauptimpulse aus den Chemorezeptoretriggerzonen und vagale und sympathische Impulse aus dem Darm.

Nach einer Strahlen- oder Zytostatikatherapie wird Serotonin (5-HT) aus den enterochromaffinen Zellen in der Dünndarmschleimhaut freigesetzt, die an die vagalen afferenten Neuronen angrenzen, auf denen 5-HT₃-Rezeptoren lokalisiert sind. Über die 5-HT₃-Rezeptoren aktiviert das freigesetzte Serotonin die vagalen Neurone, was zu einer schweren emetischen Reaktion vermittelt durch die Chemorezeptoretriggerzone in der *Area postrema* führt.

Wirkmechanismus

Granisetron ist ein stark antiemetischer und hoch-selektiver Antagonist der 5-Hydroxytryptamin(5-HT₃)-Rezeptoren. In Radioligandenbindungsstudien zeigte sich eine vernachlässigbare Affinität von Granisetron zu anderen Rezeptortypen einschließlich 5-HT- und Dopamin-D2-Rezeptoren.

Bei Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie und Strahlentherapie

Es wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Granisetron Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit einer Chemotherapie bei Krebs bei Erwachsenen vorbeugt.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Es wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Granisetron zur Vorbeugung und Behandlung postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen wirksam ist.

Pharmakologische Eigenschaften von Granisetron

Wechselwirkungen mit neurotrophen und anderen Wirkstoffen aufgrund seiner Wirkung auf Cytochrom P450 wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Untergruppe Cytochrom-P4503A4 (die an der Metabolisierung einiger der wichtigsten Betäubungsmittel beteiligt ist) durch Granisetron nicht verändert wird. Obwohl Ketoconazol *in vitro* die Ring-Oxidation von Granisetron hemmt, wird diese Wirkung als klinisch nicht relevant betrachtet.

Obwohl unter 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Verlängerungen des QT-Intervalls beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4), treten diese in solcher Häufigkeit und Größenordnungen auf, dass dies bei normalen Probanden keine klinische Signifikanz hat. Dennoch ist es ratsam, bei Patienten, die gleichzeitig mit QT-verlängernden Arzneimitteln behandelt werden, sowohl das EKG als auch klinische Veränderungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik der oralen Verabreichung ist bis zum 2,5-fachen der empfohlenen Dosis bei Erwachsenen linear. Aus der umfangreichen Dosisfindungsstudie geht klar hervor, dass die antiemetische Wirksamkeit weder eindeutig mit der verabreichten Dosis noch den Plasmakonzentrationen von Granisetron in Verbindung steht.

Eine vierfache Erhöhung der initialen prophylaktischen Dosis von Granisetron zeigte weder hinsichtlich des Anteils der Responder noch hinsichtlich der Dauer der Symptomkontrolle einen Unterschied auf.

Resorption

Granisetron wird schnell und vollständig resorbiert, obwohl die orale Bioverfügbarkeit aufgrund der First-Pass-Metabolisierung auf ca. 60% reduziert ist. Die orale Bioverfügbarkeit wird in der Regel nicht durch Nahrung beeinflusst.

Verteilung

Granisetron zeigt eine ausgedehnte Verteilung mit einem mittleren Verteilungsvolumen von etwa 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 65%.

Biotransformation

Granisetron wird durch Oxidation gefolgt von Konjugation hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die wesentlichen Verbindungen sind 7-OH-Granisetron und seine Sulfat- und Glucuronid-Konjugate. Obwohl antiemetische Eigenschaften für 7-OH-Granisetron und Indazolin N-Desmethyl Granisetron beobachtet wurden, ist es unwahrscheinlich, dass diese signifikant zu der pharmakologischen Aktivität von Granisetron beim Menschen beitragen.

In-vitro-Studien an Lebermikrosomen zeigen, dass der wichtigste Metabolisierungsweg von Granisetron durch Ketoconazol gehemmt wird, was darauf hindeutet, dass die Metabolisierung durch die Untergruppe Cytochrom P4503A vermittelt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Clearance erfolgt vorwiegend über den Lebermetabolismus. Die Urinausscheidung von unverändertem Granisetron beträgt im Durchschnitt 12% der Dosis, während die Metaboliten etwa 47% der Dosis ausmachen. Der Rest wird in metabolisierter Form mit den Fäzes ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit in Patienten nach oraler oder intravenöser Gabe beträgt etwa 9 Stunden und zeigt eine große interindividuelle Variabilität.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Nierenversagen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung verhalten sich die pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser Einzeldosis in der Regel ähnlich denen bei gesunden Probanden.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgrund neoplastischer Leberbeteiligung war die Gesamtplasmaclearance einer intravenösen Gabe im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion etwa halbiert. Trotz dieser Veränderungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung dieser Tabletten wird bei Kindern nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten lagen die pharmakokinetischen Parameter nach intravenösen Einzeldosen in dem für jüngere Probanden ermittelten Bereich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Kanzerogenitätsstudien ergaben bei Anwendung der beim Menschen empfohlenen Dosis keine besonderen Gefahren für den Menschen. Bei Anwendung höherer Dosierungen und über einen ausgedehnten Zeitraum kann ein Kanzerogenitätsrisiko jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Eine Untersuchung mit geklonten Ionenkanälen menschlicher Herzzellen hat gezeigt, dass Granisetron über die Fähigkeit verfügt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der HERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Granisetron blockiert nachweislich sowohl die Natrium- als auch die Kaliumkanäle, was möglicherweise sowohl die Depolarisation als auch die Repolarisation durch Verlängerung der PR-, QRS- und QT-Intervalle beeinflusst. Diese Daten tragen dazu bei, die molekularen Mechanismen zu verstehen, durch die bestimmte, mit dieser Substanzklasse verbundene EKG-Veränderungen (insbesondere QT- und QRS-Verlängerung) auftreten. Es kommt jedoch zu keiner Veränderung der

Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der EKG-Linie. Wenn Veränderungen auftreten, haben sie im Allgemeinen keine klinische Signifikanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hypromellose
Magnesiumstearat

Tablettenfilm:

Opadry weiß II 85F 18378, bestehend aus:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung PVC (weiß)/Aluminium.

Packungsgrößen:

5, 10 und 100 (10 x 10) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28359

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.06.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.08.2011

10. STAND DER INFORMATION

05.2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.