



Granisetron PUREN 1 mg Filmtabletten Granisetron PUREN 2 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Granisetron PUREN 1 mg Filmtabletten

Granisetron PUREN 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Granisetronhydrochlorid

Jede 1 mg-Filmtablette enthält 1,12 mg Granisetronhydrochlorid, entsprechend 1 mg Granisetron.

Jede 2 mg-Filmtablette enthält 2,24 mg Granisetronhydrochlorid, entsprechend 2 mg Granisetron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Aussehen der 1 mg Filmtablette:

Weißer, dreieckiger, bikonvexer Filmtablette, auf einer Seite mit dem Aufdruck „G1“ und den Maßen 7,4 mm x 7,1 mm.

Aussehen der 2 mg Filmtablette:

Weißer, dreieckiger, bikonvexer Filmtablette, auf einer Seite mit dem Aufdruck „G2“ und den Maßen 8,7 mm x 8,4 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Granisetron PUREN wird bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemo- und Strahlentherapie angewendet.

Granisetron PUREN wird bei Erwachsenen zur Vorbeugung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemo- und Strahlentherapie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 mg zweimal täglich oder 2 mg einmal täglich bis zu einer Dauer von einer Woche nach Strahlen- oder Chemotherapie. Die erste Dosis von Granisetron PUREN sollte innerhalb von einer Stunde vor Beginn der Therapie verabreicht werden. Dexamethason wurde gleichzeitig in Dosierungen von bis zu 20 mg einmal täglich oral verabreicht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Granisetron wurde bei Kindern noch nicht untersucht.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen erfordert keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung gibt es bisher keine Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen. Auf Grundlage seiner Kinetik sollte Granisetron in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden, während jedoch keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen ganz und mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 einer subakuten Darmobstruktion nach der Verabreichung überwacht werden.

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

Kreuzallergien zwischen 5-HT₃-Antagonisten (z.B. Dolasetron und Ondansetron) sind berichtet worden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Granisetron PUREN nicht einnehmen.

Serotonin-Syndrom

Bei der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten entweder alleine, aber meist in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen (einschließlich Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRIs] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer [SNRIs]) wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. Es wird daher empfohlen, Patienten angemessen auf Symptome des Serotonin-Syndroms hin zu beobachten.

Kinder und Jugendliche

Die klinische Evidenz ist nicht ausreichend, um die Anwendung dieser Tabletten bei Kindern zu empfehlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie für andere 5-HT₃-Antagonisten wurden bei Granisetron Fälle von EKG-Veränderungen, einschließlich QT-Verlängerung, berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und/oder Arrhythmien hervorrufen, könnte dies klinische Auswirkungen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Studien mit gesunden Probanden ergaben keine Anzeichen für Wechselwirkungen zwischen Granisetron und Benzodiazepinen (Lorazepam), Neuroleptika (Haloperidol) oder Ulkusmitteln (Cimetidin). Ebenso zeigte Granisetron keine offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit emetogenen Krebs-Chemotherapien.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine spezifischen Interaktionsstudien bei anästhesierten Patienten durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Granisetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Granisetron während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Granisetron oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte davon abgeraten werden, während einer Behandlung mit Granisetron PUREN zu stillen.

Fertilität

Granisetron hatte keine schädlichen Wirkungen auf die Reproduktivität oder die Fruchtbarkeit bei Ratten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Granisetron PUREN hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Granisetron PUREN 1 mg Filmtabletten Granisetron PUREN 2 mg Filmtabletten



4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Granisetron PUREN, die vorübergehender Natur sein können, sind Kopfschmerzen und Verstopfung. Bei Granisetron PUREN wurden Fälle von EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerung berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle mit den aufgeführten Nebenwirkungen ist von Daten aus klinischen Studien und Daten nach Markteinführung, die mit Granisetron PUREN und anderen 5-HT₃-Antagonisten in Zusammenhang stehen, abgeleitet.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt:

- 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
Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Anaphylaxie, Urtikaria

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig Kopfschmerzen
Gelegentlich Extrapiramidale Reaktionen, Serotonin-Syndrom

Herzerkrankungen
Gelegentlich QT-Verlängerung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig Verstopfung
Häufig Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig Erhöhte Werte der Lebertransaminasen*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich Hautausschlag

* Trat bei Patienten, die mit einem vergleichbaren Arzneimittel therapiert wurden, mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Wie für andere 5-HT₃-Antagonisten wurden unter Granisetron Fälle von EKG-Veränderungen, einschließlich QT-Verlängerung, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Granisetron PUREN. Im Falle einer Überdosierung mit den Tabletten sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Dosierungen von bis zu 38,5 mg Granisetron als Einzelinjektion wurden berichtet und gingen mit leichten Kopfschmerzen, aber keinen sonstigen Beschwerden einher.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Neurologische Mechanismen, Serotonin-vermittelte Übelkeit und Erbrechen

Serotonin ist der für Erbrechen nach Chemo- oder Strahlentherapie hauptverantwortliche Neurotransmitter. Die 5-HT₃-Rezeptoren liegen an drei Stellen: vagale Nervenenden im Gastrointestinaltrakt, Chemorezeptor-Trigger-Zonen in der *Area postrema* und im *Nucleus tractus solitarius* des Brechzentrums im Hirnstamm. Die Chemorezeptor-Trigger-Zonen liegen am kaudalen Ende des vierten Ventrikels (*Area postrema*). In dieser Struktur fehlt eine wirksame Blut-Hirn-Schranke und emetogene Stoffe lassen sich sowohl im systemischen Kreislauf als auch in der zerebrospinalen Flüssigkeit nachweisen. Das Brechzentrum liegt in den medullären Bereichen des Hirnstamms. Es erhält Hauptimpulse aus den Chemorezeptor-Trigger-Zonen und einen vagalen und sympathischen Impuls aus dem Darm.

Nach einer Strahlen- oder Zytostatikatherapie wird Serotonin (5-HT) aus den enterochromaffinen Zellen der Dünndarmschleimhaut freigesetzt, die an die vagalen afferenten Neuronen angrenzen, auf denen die 5-HT₃-Rezeptoren liegen. Das freigesetzte Serotonin aktiviert über die 5-HT₃-Rezeptoren vagale Neuronen, die letztendlich über die Chemorezeptor-Trigger-Zone innerhalb der *Area postrema* vermittelt eine stark Brechreiz erregende Reaktion hervorrufen.

Wirkmechanismus

Granisetron ist ein stark antiemetischer und hoch selektiver Antagonist der 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptoren. In Bindungsstudien mit Radioisotopen fand sich eine vernachlässigbare Affinität von Grani-

setron zu anderen Rezeptortypen, einschließlich der 5-HT- und Dopamin-D₂-Rezeptoren.

Chemo- und Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

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 Cytochrom P450 3A4 Subfamilie (die an der Metabolisierung einiger der wichtigsten Betäubungsmittel beteiligt ist) durch Granisetron nicht verändert wird. Obwohl Ketokonazol *in vitro* die Ring-Oxidation von Granisetron hemmt, wird diese Wirkung als klinisch nicht relevant angesehen.

Obwohl unter 5-HT₃-Rezeptorantagonisten QT-Verlängerung beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4), ist das Auftreten und das Ausmaß derselben so gering, dass es bei normalen Probanden keine klinische Signifikanz hat. Dennoch wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowohl 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 dem umfangreichen Dosisfindungsprogramm 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 wies weder hinsichtlich des Anteils der auf die Behandlung ansprechenden Patienten noch hinsichtlich der Dauer der Kontrolle der Symptome einen Unterschied auf.

Resorption

Granisetron wird schnell und vollständig resorbiert, obwohl die orale Bioverfügbarkeit aufgrund der First-



Granisetron PUREN 1 mg Filmtabletten Granisetron PUREN 2 mg Filmtabletten

Pass-Metabolisierung auf ca. 60 % reduziert ist. Die orale Bioverfügbarkeit wird im Allgemeinen 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.

Mikrosomale *in-vitro*-Studien der Leber zeigen, dass der wichtigste Metabolisierungsweg von Granisetron durch Ketoconazol gehemmt wird, was darauf hindeutet, dass die Metabolisierung durch die Cytochrom P450 3A Subfamilie vermittelt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Clearance erfolgt vorwiegend über hepatischen Metabolismus. Die Urinausscheidung von unverändertem Granisetron beträgt im Durchschnitt 12 % der Dosis, während die Metaboliten etwa 47 % ausmachen. Der Rest wird in metabolisierter Form mit dem Stuhl ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit in Patienten nach oraler oder intravenöser Gabe beträgt etwa 9 Stunden bei einer großen interindividuellen Variabilität.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind die pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser Einzeldosis im Allgemeinen ähnlich denen der gesunden Probanden.

Leberfunktionsstörung

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).

Kinder und Jugendliche

Diese Tabletten werden 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 und Genotoxizität ließen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Bei Anwendung der beim Menschen empfohlenen Dosis ergaben Karzinogenitätsstudien keine Hinweise auf ein spezifisches Gesundheitsrisiko beim Menschen. Jedoch kann das Risiko für Karzinogenität bei Anwendung von höheren Dosen und über einen längeren Zeitraum nicht ausgeschlossen werden.

Eine Studie an geklonten menschlichen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Granisetron das Potenzial besitzt, die kardiale Repolarisation über die Blockade der HERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Es wurde nachgewiesen, dass Granisetron sowohl die Natrium- als auch die Kaliumkanäle blockiert, 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 EKG-Veränderungen (insbesondere QT- und QRS-Verlängerung) auftreten, die in Zusammenhang mit dieser Substanzklasse stehen. 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

- Lactose
- Mikrokristalline Cellulose
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Hypromellose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Opadry II 85F18378 Weiß bestehend aus:
 - Poly(vinylalkohol)
 - Titandioxid (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerhinweise.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: PVC (weiß)/Aluminium
Packungsgrößen: 5 (N2), 10 (N3), 100 (10x10) und 5 (KP) Filmtabletten.

KP = Klinikpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Granisetron PUREN 1 mg Filmtabletten
61450.00.00

Granisetron PUREN 2 mg Filmtabletten
61451.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24.02.2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:
11.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

02.2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig