

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Granisetron STADA® 2 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 2 mg Granisetron als Granisetronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 111,56 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde Filmtablette mit der Prägung „GS2“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Granisetron STADA® Filmtabletten werden bei Erwachsenen zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemo- und Strahlentherapie angewendet.

Granisetron STADA® Filmtabletten werden 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 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 Tabletten 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 Nierenfunktionsstörungen 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 Tabletten sollen ganz und mit Wasser eingenommen 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-Trakts 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.

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.

Kinder und Jugendliche

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

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

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.

Es wurden keine spezifischen Interaktionsstudien bei anästhesierten 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 nur begrenzte Daten zur Anwendung von Granisetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen, was die Reproduktionstoxizität anbelangt (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 zu stillen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 2 mit den aufgeführten Nebenwirkungen ist von Daten aus klinischen Studien und Daten nach Markteinführung, die mit Granisetron und anderen 5-HT₃-Antagonisten in Zusammenhang stehen, abgeleitet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Beschreibung ausgewählter 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).

Wie bei anderen 5-HT₃-Antagonisten wurden nach gleichzeitiger Anwendung von Granisetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln Fälle von Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) 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

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Anaphylaxie, Urtikaria.
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Insomnia.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen.
Gelegentlich	Extrapyramidale Reaktionen.
Gelegentlich	Serotonin-Syndrom (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	QT-Verlängerung.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Verstopfung.
Häufig	Diarrhö.
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.

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. 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 (5-HT₃)-Antagonisten
ATC-Code: A04A A02

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 nachwei-

sen. 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 starker antiemetischer und hoch selektiver Antagonist der 5-Hydroxytryptamin(5-HT₃)-Rezeptoren. In Bindungsstudien mit Radioisotopen fand sich eine vernachlässigbare Affinität von Granisetron 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 Be-

täubungsmittel beteiligt ist) durch Granisetron nicht verändert wird. Obwohl Ketoconazol *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-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 Plas-

mahalbhaltszeit in Patienten nach oraler oder intravenöser Gabe beträgt etwa 9 Stunden bei einer großen interindividuellen Variabilität.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

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

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 400, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminiumfolienblister
Originalpackung mit 1 und 5 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

65911.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15.09.2006/15.02.2013

10. Stand der Information

Februar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin