

ProStrakan SANCUSO® 3,1 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SANCUSO® 3,1 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale Pflaster mit 52 cm² Fläche enthält 34,3 mg Granisetron und setzt 3,1 mg Granisetron in 24 Stunden frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster.
Dünnes, transparentes, rechteckiges, an den Ecken abgerundetes transdermales Pflaster vom Matrix-Typ.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SANCUSO® transdermales Pflaster ist bei Erwachsenen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer mäßig oder hoch emetogenen Chemotherapie indiziert. Die geplante Anwendungsdauer beträgt 3 bis 5 aufeinander folgende Tage, wenn die Gabe oraler Antiemetika durch Faktoren erschwert wird, die Schluckbeschwerden verursachen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung Erwachsene

Je nach Bedarf wird ein transdermales Pflaster 24 bis 48 Stunden vor der Chemotherapie appliziert.

Auf Grund des länger dauernden Anstiegs der Granisetronplasmaspiegel nach der Anwendung des transdermalen Pflasters kann zu Beginn der Chemotherapie ein langsamerer Wirksamkeitseintritt im Vergleich zu 2 mg oralem Granisetron beobachtet werden. Das Pflaster soll 24 bis 48 Stunden vor der Chemotherapie appliziert werden.

Das transdermale Pflaster sollte frühestens 24 Stunden nach Abschluss der Chemotherapie entfernt werden. Das transdermale Pflaster kann je nach Dauer des chemotherapeutischen Behandlungsregimes bis zu 7 Tage lang getragen werden.

Zur Vermeidung einer unnötigen Granisetron-Exposition des Patienten soll das transdermale Pflaster im Anschluss an eine routinemäßige Blutkontrolle nur dann appliziert werden, wenn nicht mit einer Verzögerung der chemotherapeutischen Behandlung zu rechnen ist.

Gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) empfiehlt in ihren Therapieleitlinien die Gabe von Dexamethason mit einem 5-HT₃-Antagonisten vor der Chemotherapie.

In der zulassungsrelevanten SANCUSO®-Studie war die gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden, wie z.B. Dexamethason, unter der Voraussetzung erlaubt, dass sie Bestandteil des Chemotherapie-regimes war. Jede Zunahme der Corticosteroid-Anwendung während der Studie wurde als Notfallbehandlung angegeben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gelten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Es gelten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Obwohl bisher keine Hinweise darauf vorliegen, dass es bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nach einer oralen oder intravenösen Behandlung mit Granisetron zu einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen kommt, ist auf Grund der Pharmakokinetik von Granisetron bei dieser Patientengruppe ein gewisses Maß an Vorsicht angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SANCUSO® bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das transdermale Pflaster soll auf eine trockene, saubere, unverletzte und gesunde Hautstelle auf der Außenseite des Oberarms geklebt werden. Falls es nicht möglich ist, das Pflaster am Arm anzubringen, kann es auch am Bauch aufgeklebt werden. Das transdermale Pflaster darf nicht auf gerötete, gereizte oder verletzte Hautareale geklebt werden.

Jedes transdermale Pflaster ist in einem Beutel verpackt und sollte nach dem Öffnen des Beutels sofort appliziert werden. Die Abziehfolie muss vor der Applikation entfernt werden.

Das transdermale Pflaster darf nicht zerschnitten werden.

Für den Fall, dass ein transdermales Pflaster sich ganz oder teilweise ablöst, sollte es wieder in der gleichen Position angebracht werden, wozu ggf. medizinisches Klebeband verwendet werden kann. Wenn sich das Pflaster nicht wieder anbringen lässt oder wenn es beschädigt ist, sollte ein neues transdermales Pflaster in derselben Position appliziert werden, wie das ursprüngliche transdermale Pflaster. Wenn dies nicht möglich ist, soll ein neues transdermales Pflaster am anderen Arm angebracht werden. Das neu angebrachte transdermale Pflaster soll entsprechend dem oben empfohlenen Zeitplan entfernt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere 5-HT₃-Rezeptorantagonis-

ten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beschwerden am Applikationsort

Aus klinischen Prüfungen mit SANCUSO® liegen Berichte über Beschwerden am Applikationsort vor. Diese Beschwerden waren im Allgemeinen leichter Art und führten nicht dazu, dass die Anwendung eingestellt wurde. Wenn schwerwiegende Beschwerden oder eine generalisierte Hautreaktion auftreten (wie z.B. ein allergischer Hautausschlag (Rash), u.a. mit erythematösen, makulären, papulären Hautveränderungen oder Juckreiz), muss das transdermale Pflaster entfernt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Da Granisetron die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern kann, sollten Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach der Anwendung von Granisetron überwacht werden.

Herzerkrankungen

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wie Granisetron können mit Arrhythmien oder EKG-Veränderungen einhergehen. Dies kann bei Patienten mit vorbestehenden Arrhythmien oder kardialen Erregungsleitungsstörungen oder bei Patienten, die mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelt werden, möglicherweise von klinischer Relevanz sein. In klinischen Studien mit SANCUSO® wurden keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet.

Exposition gegenüber UV-Strahlung

Granisetron kann durch direkte natürliche oder künstliche UV-Strahlung beeinflusst werden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, das Hautareal mit dem transdermalen Pflaster z.B. mit einem Kleidungsstück zu bedecken, wenn die Möglichkeit besteht, dass sie während der Tragezeit des Pflasters sowie für 10 Tage nach dem Abnehmen des Pflasters an die Sonne gehen.

Duschen oder Waschen

Das Duschen oder Waschen kann normalerweise in der gewohnten Weise beibehalten werden, während das SANCUSO® transdermale Pflaster getragen wird. Jedoch sollten Aktivitäten wie Schwimmen, anstrengendes körperliches Training oder Saunabesuche vermieden werden.

Äußere Wärmequellen

Die Applikationsstelle des transdermalen Pflasters sollte keiner äußeren Wärmeeinwirkung (wie z.B. durch eine Wärmflasche oder ein Heizkissen) ausgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen zwar keine Anhaltspunkte für eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vor, die mit oralem oder intravenösem Granisetron behandelt wurden, aber auf Grund der Pharmakokinetik von

ProStrakan SANCUSO® 3,1 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

Granisetron ist bei dieser Patientengruppe ein gewisses Maß an Vorsicht angezeigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien an menschlichen Mikrosomen haben gezeigt, dass Granisetron das Cytochrom-P450-System (CYP1A1 und CYP3A4) metabolisiert wird, können Substanzen, die diese Enzyme stimulieren oder hemmen, die Clearance und somit die Halbwertszeit von Granisetron beeinflussen.

Da Granisetron durch Enzyme des arzneimittel-metabolisierenden hepatischen Cytochrom-P450-Systems (CYP1A1 und CYP3A4) metabolisiert wird, können Substanzen, die diese Enzyme stimulieren oder hemmen, die Clearance und somit die Halbwertszeit von Granisetron beeinflussen.

Beim Menschen führte die Leberenzym-induktion durch Phenobarbital zu einem Anstieg der Gesamtplasma-Clearance von intravenös verabreichtem Granisetron um ungefähr 25 %.

Es wurde festgestellt, dass die gleichzeitige Gabe von intravenösen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit oralem Paracetamol beim Menschen zu einer Blockade der analgetischen Wirkung führt, die über einen pharmakodynamischen Mechanismus vermittelt wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ketoconazol den Metabolismus von Granisetron über die Cytochrom-P450-3A-Isoenzymfamilie hemmen kann. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Studien an gesunden Probanden ergaben keine Anzeichen für Wechselwirkungen zwischen Granisetron und Benzodiazepinen (Lorazepam), Neuroleptika (Haloperidol) oder Ulkusmitteln (Cimetidin).

Bisher wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen SANCUSO® und emetogenen Chemotherapien zur Krebsbehandlung beobachtet. Außerdem wurden keine Wechselwirkungen zwischen Granisetron und emetogenen Krebstherapien festgestellt. Übereinstimmend mit diesen Daten wurden auch aus klinischen Studien mit SANCUSO® keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gemeldet. In klinischen Interaktionsstudien hatte Aprepitant keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Granisetron.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Granisetron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität

(siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll die Anwendung von SANCUSO® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Granisetron oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Das Stillen soll während der Behandlung mit SANCUSO® unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Granisetron auf die Fertilität des Menschen vor. Bei Ratten zeigten sich nach einer Behandlung mit Granisetron keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von SANCUSO® wurde aus kontrollierten klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen erstellt. Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung in klinischen Studien war Verstopfung, die bei ungefähr 8,7 % der Patienten auftrat. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht oder mittelschwer.

Nebenwirkungstabelle

Die aus klinischen Studien und in Spontanberichten in Zusammenhang mit SANCUSO®

berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen sind in jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit mäßig bis hoch emetogenen Chemotherapien behandelt werden, kann es trotz einer Behandlung mit Antiemetika, einschließlich SANCUSO®, zu Erbrechen kommen.

Klasseneffekte

Klasseneffekte von Granisetron, die mit anderen Formulierungen (oral und intravenös) beobachtet wurden, sind u. a.

- Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Anaphylaxie, Urtikaria
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Extrapyramidale Reaktionen
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- QT-Verlängerung
- Verstopfung
- Diarrhoe
- Erhöhte hepatische Transaminasen
- Rash
- Asthenie

Tabelle 1: Für SANCUSO® gemeldete Nebenwirkungen

| SYSTEMORGANKLASSE | NEBENWIRKUNG | HÄUFIGKEIT |
|--|--|-----------------------------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Verminderter Appetit | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen Dystonie Dyskinesie | Gelegentlich Selten Selten |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Vertigo | Gelegentlich |
| Gefäßerkrankungen | Flushing | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Verstopfung Mundtrockenheit, Übelkeit, Brechreiz | Häufig Gelegentlich |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Reizung an der Applikationsstelle Reaktionen an der Applikationsstelle (Schmerzen, Juckreiz, Erythem, Rash, Hautreizung an der Applikationsstelle)* | Gelegentlich Nicht bekannt |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, Knochenkrankungen | Arthralgie | Gelegentlich |
| Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Generalisiertes Ödem | Gelegentlich |

* Spontanberichte

ProStrakan SANCUSO® 3,1 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Granisetron. Im Fall einer Überdosierung soll das transdermale Pflaster entfernt werden und eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Granisetron ist ein starkes Antiemetikum und ein hochselektiver Antagonist der 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptoren. Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass Granisetron gegen Übelkeit und Erbrechen als Folge einer zytostatischen Behandlung wirksam ist. Radioliganden-Bindungsstudien haben gezeigt, dass Granisetron nur eine vernachlässigbare Affinität für andere Rezeptortypen, einschließlich 5-HT₁-, 5-HT₂-, 5-HT₄- und Dopamin-D2-Bindungsstellen, besitzt.

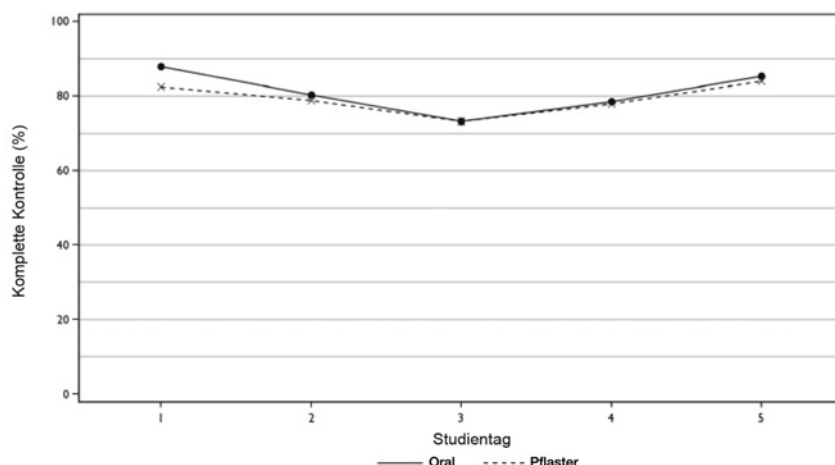
Eine zulassungsrelevante randomisierte, double-dummy, multinationale Doppelblindstudie der Phase III verglich die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von SANCUSO® mit der von 2 mg oralem Granisetron einmal täglich zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei insgesamt 641 Patienten, die eine mehrtägige Chemotherapie erhielten. Die Studie war dazu angelegt, die Nicht-Unterlegenheit von SANCUSO® gegenüber oralem Granisetron nachzuweisen.

Das in die Studie randomisierte Patientenkollektiv schloss 48 % Männer und 52 % Frauen im Alter zwischen 16 und 86 Jahren ein, die eine mäßig emetogene (ME) oder hoch emetogene (HE) mehrtägige Chemotherapie erhielten. 78 % der Patienten waren weißhäutig, 12 % asiatischer Abstammung und 10 % hispanoamerikanischer/lateinamerikanischer Abstammung.

Das transdermale Pflaster mit Granisetron wurde 24 bis 48 Stunden vor der ersten Dosis der Chemotherapie appliziert und 7 Tage lang getragen. Das orale Granisetron wurde für die Dauer der chemotherapeutischen Behandlung täglich verabreicht und zwar eine Stunde vor jeder Dosis der Chemotherapie. Die antiemetische Wirkung wurde ab der ersten Anwendung bis einschließlich 24 Stunden nach Anwendungsbeginn am letzten Behandlungstag des ME- oder HE-Chemotherapie-Regimes beurteilt.

Die Nicht-Unterlegenheit von SANCUSO® gegenüber oralem Granisetron wurde bestätigt. Im SANCUSO®-Arm wurde bei 60,2 % der Patienten eine komplette Kontrolle erzielt und im Per-Protokol-Kollektiv mit oralem Granisetron bei 64,8 % der Patienten (Unterschied -4,89 %; 95 %-Konfidenzintervall -12,91 % bis +3,13 %; n = 284 transdermales Pflaster, n = 298 oral). Eine komplette Kontrolle war definiert als

Komplette Kontrolle nach Tagen (Per-Protokol-Kollektiv)



kein Erbrechen und/oder kein Brechreiz, höchstens leichte Übelkeit und kein Bedarf für eine Notfallmedikation nach der ersten Anwendung bis einschließlich 24 Stunden nach Anwendungsbeginn am letzten Behandlungstag der mehrtägigen Chemotherapie.

Auf Grund des länger dauernden Anstiegs der Granisetronplasmaspiegel nach der Anwendung des transdermalen Pflasters können die anfänglichen Plasmaspiegel zu Beginn der Chemotherapie niedriger sein als bei 2 mg oralem Granisetron und es kann daher ein langsamerer Wirkungseintritt zu beobachten sein. Daher ist SANCUSO® für die Anwendung bei Patienten indiziert, bei denen die Behandlung mit oralen Antiemetika durch Faktoren erschwert wird, die Schluckbeschwerden verursachen.

Die Grafik zeigt die komplette Kontrolle nach Tagen.

In klinischen Prüfungen mit SANCUSO® kam es zu keinen behandlungsbedingten Wirkungen auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck. Die Auswertung von seriell aufgenommenen EKGs der Patienten zeigte keine QT-Verlängerung und keine Veränderung der EKG-Morphologie. Die Wirkung von SANCUSO® auf das QTc-Intervall wurde speziell im Rahmen einer verblindeten, randomisierten, placebo- und verum-kontrollierten (Moxifloxacin) Parallelgruppen-Studie mit genauer Untersuchung des QTc-Intervalls unter SANCUSO® an 240 erwachsenen männlichen und weiblichen Patienten evaluiert. Für SANCUSO® wurde keine signifikante Wirkung auf die QTc-Verlängerung beobachtet.

Eine Beurteilung der Haftung des transdermalen Pflasters bei 621 Patienten, die transdermale Pflaster mit entweder Verum oder Placebo erhielten, zeigte, dass weniger als 1 % der transdermalen Pflaster sich im Lauf der 7 Tage nach der Applikation ablösten.

Aus klinischen Studien liegen bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von SANCUSO® bei Patienten mit einer Chemotherapie von weniger als 3 aufeinander folgenden Tagen, mit mehreren Chemo-

therapie-Zyklen oder mit einer hoch dosierten Chemotherapie vor einer Stammzellen-transplantation vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Granisetron dringt über einen passiven Diffusionsvorgang durch die intakte Haut und gelangt in den systemischen Blutkreislauf. Nach der Applikation von SANCUSO® wird Granisetron langsam resorbiert und erreicht seine maximalen Konzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden.

Ausgehend von der gemessenen Restmenge des Wirkstoffs im transdermalen Pflaster nach dem Entfernen werden ungefähr 65 % Granisetron abgegeben, was zu einer durchschnittlichen Tagesdosis von 3,1 mg führt.

Bei gesunden Probanden wurde die gleichzeitige Gabe einer einmaligen intravenösen Bolusdosis von 0,01 mg/kg (maximal 1 mg) Granisetron mit der Applikation eines SANCUSO® transdermalen Pflasters untersucht. 10 Minuten nach der Anwendung wurde ein anfänglicher Gipfel der Granisetron-Plasmakonzentration erreicht, der auf die intravenöse Dosis zurückzuführen ist. Das bekannte pharmakokinetische Profil des transdermalen Pflasters über die Tragedauer (7 Tage) wurde nicht beeinflusst.

Nach konsekutiver Applikation von zwei SANCUSO® transdermalen Pflastern für jeweils 7 Tage bei gesunden Probanden blieben die Granisetron-Spiegel über den Studienzeitraum erhalten. Es wurde nur eine minimale Akkumulation festgestellt.

In einer Studie, die zur Untersuchung des Einflusses von Wärme auf die transdermale Abgabe von Granisetron aus SANCUSO® bei gesunden Probanden angelegt war, wurde ein Heizkissen, das eine Durchschnittstemperatur von 42 °C erreichte, für eine Dauer von täglich 4 Stunden auf das transdermale Pflaster aufgelegt. Dieser Vorgang wurde während der Tragedauer von 5 Tagen täglich wiederholt. Während die Applikation des Heizkissens mit einer geringen und vorübergehenden Zunahme

ProStrakan SANCUSO® 3,1 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

des Wirkstoffflusses aus dem transdermalen Pflaster während des Zeitraums der äußeren Wärmeapplikation verbunden war, konnte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine Gesamtzunahme der Granisetron-Exposition beobachtet werden.

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden, in der SANCUSO® für einen Zeitraum von 7 Tagen angewendet wurde, betrug die mittlere Gesamtexposition ($AUC_{0-\infty}$) 416 ng•h/ml (Bereich 55–1192 ng•h/ml), wobei eine Variabilität zwischen den Teilnehmern von 89% bestand. Die mittlere C_{max} betrug 3,9 ng/ml (Bereich 0,7–9,5 ng/ml) mit einer Variabilität zwischen den Teilnehmern von 77%. Diese Variabilität ist vergleichbar mit der bekannten hohen Variabilität der Granisetron-Pharmakokinetik nach oraler oder intravenöser Anwendung.

Verteilung

Granisetron wird mit einem mittleren Verteilungsvolumen von etwa 3 l/kg verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 65%. Granisetron verteilt sich frei zwischen dem Plasma und den roten Blutzellen.

Biotransformation

Es wurden keine Unterschiede in den Stoffwechselprofilen von Granisetron zwischen der oralen und der transdermalen Anwendung festgestellt. Granisetron wird vorwiegend zu 7-Hydroxygranisetron und 9'-N-Desmethylgranisetron verstoffwechselt. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass für die 7-Hydroxylierung von Granisetron hauptsächlich das Enzym CYP1A1 verantwortlich ist, während CYP3A4 an der 9'-Demethylierung beteiligt ist.

Elimination

Die Clearance von Granisetron erfolgt vorwiegend über den Leberstoffwechsel. Nach intravenöser Anwendung lag die mittlere Plasmaclearance von gesunden Probanden zwischen 33,4 und 75,7 l/h und die von Patienten zwischen 14,7 und 33,6 l/h, bei großer interindividueller Variabilität. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von gesunden Probanden liegt bei 4–6 Stunden, die von Patienten bei 9–12 Stunden. Nach der Applikation eines transdermalen Pflasters verlängerte sich die scheinbare Plasmahalbwertszeit von Granisetron bei gesunden Probanden auf Grund der langsamen Resorption von Granisetron über die Haut auf ungefähr 36 Stunden.

In klinischen Studien mit SANCUSO® zeigte sich, dass die Clearance bei Krebspatienten im Vergleich zur Clearance von gesunden Probanden ungefähr halbiert ist.

Nach intravenöser Injektion wurden von gesunden Probanden ungefähr 12% der Dosis in 48 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten ausgeschieden, 49% mit dem Urin und 34% mit den Fäzes.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Die Wirkungen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von SANCUSO® wurden nicht näher untersucht. In klinischen Studien

mit SANCUSO® wurden keine einheitlichen geschlechtsspezifischen Wirkungen auf die Pharmakokinetik beobachtet, wobei bei beiden Geschlechtern eine große interindividuelle Variabilität festgestellt wurde. Ein Populations-PK-Modell bestätigte das Fehlen eines Geschlechtseffekts in Bezug auf die Pharmakokinetik von SANCUSO®.

Ältere Patienten

In einer klinischen Studie wurden keine Unterschiede in der Plasma-Pharmakokinetik von SANCUSO® bei älteren Männern und Frauen (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern (18–45 Jahre, je einschließlich), festgestellt.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine klinischen Studien speziell zur Untersuchung der Pharmakokinetik von SANCUSO® bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durchgeführt. In Populations-PK-Modellen wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (gemessen anhand der Creatininclearance) und der Clearance von Granisetron festgestellt. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurde die Pharmakokinetik von Granisetron nach einer einmaligen intravenösen Dosis von 40 µg/kg Granisetronhydrochlorid ermittelt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz auf Grund einer neoplastischen Leberbeteiligung war die Gesamtplasma-Clearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion etwa halbiert. In Anbetracht der großen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Granisetron und der guten Verträglichkeit, die weit über die empfohlene Dosis hinausreicht, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Krebspatienten wurde keine Korrelation zwischen der Creatininclearance und der Gesamtclearance festgestellt, was darauf hindeutet, dass die eingeschränkte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Granisetron hat.

Körpermassenindex (BMI)

In einer klinischen Studie zur Bewertung der Granisetronexposition durch SANCUSO® bei Patienten mit unterschiedlichen Körperfettanteilen, in welcher der BMI als Surrogatmaß für das Körperfett herangezogen wurde, waren keine Unterschiede in Bezug auf die Plasmapharmakokinetik von SANCUSO® bei Männern und Frauen mit einem niedrigen BMI ($< 19,5$ kg/m² (Männer), $< 18,5$ kg/m² (Frauen)) und einem hohen BMI (30,0 bis 39,9 kg/m² je einschließlich) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (BMI 20,0 bis 24,9 kg/m² je einschließlich) festzustellen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden bisher keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von SANCUSO® bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien zeigten bei Anwendung der empfohlenen Dosis keine spezielle Gefahr für den Menschen. Bei Anwendung von höheren Dosen über einen längeren Zeitraum kann ein Karzinogenitätsrisiko allerdings nicht ausgeschlossen werden, aber in Anbetracht der kurzen Anwendungsdauer, die für das transdermale System empfohlen wird, ist kein karzinogenes Risiko für den Menschen zu erwarten.

Bei *In-vivo*-Tests an Meerschweinchen zeigten die SANCUSO® transdermalen Pflaster kein Potenzial für Photoirritation oder Photosensibilität. Bei *In-vitro*-Untersuchungen an einer Fibroblastenzelllinie der Maus erwies sich Granisetron als nicht phototoxisch. Bei der *In-vitro*-Untersuchung an einer CHO-Zelllinie (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) auf potenzielle Photogenotoxizität erhöhte Granisetron den prozentualen Anteil von Zellen mit Chromosomenschäden nach Photoirradiation. Da die klinische Relevanz dieses Ergebnisses nicht ganz geklärt ist, sollten die Patienten daher angewiesen werden, die Applikationsstelle des transdermalen Pflasters zu bedecken, wenn während der Tragedauer und für 10 Tage nach dem Abnehmen des Pflasters die Möglichkeit einer Exposition gegenüber Sonnenlicht besteht (siehe Abschnitt 4.4). Bei der Untersuchung des Hautsensibilisierungspotenzials an Meerschweinchen zeigte SANCUSO® ein geringes Potenzial für Reizungen.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Granisetron das Potenzial zur Beeinflussung der kardialen Erregungsrückbildung durch die Blockade der hERG-Kaliumkanäle besitzt. Es wurde gezeigt, dass Granisetron sowohl die Natrium- als auch die Kaliumkanäle blockiert. Dies könnte potenziell sowohl die kardiale Depolarisation als auch die Repolarisation und damit auch die PR-, QRS- und QT-Intervalle beeinflussen. Diese Daten tragen zur Klärung der Mechanismen bei, über die einige der EKG-Veränderungen (insbesondere QT- und QRS-Verlängerungen) ablaufen, die mit dieser Arzneimittelklasse verbunden sind. In klinischen Studien mit SANCUSO®, darunter einer QT-Studie an 240 gesunden Probanden, wurden jedoch keine klinisch relevanten Wirkungen auf das EKG beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Deckfolie
Polyester

Matrix-Schicht
Acrylat-Vinylacetat-Copolymer

Abziehfolie
Polyester, silikonisiert

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist in einem heißversiegelten Beutel aus polyesterbeschichtetem Papier/Aluminium/LLDPE mit silikonbeschichteter PET-Schutzfolie verpackt.

Jeder Umkarton enthält 1 transdermales Pflaster.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das transdermale Pflaster enthält nach der Anwendung noch eine Restmenge an Wirkstoff. Nach dem Entfernen sollte das benutzte transdermale Pflaster mit der Klebefläche nach innen fest zur Hälfte zusammengefaltet und dann für Kinder unzugänglich entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ProStrakan Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0)1896 664000
Fax: +44 (0)1896 664001
medinfo@prostrakan.com

Deutsche Vertretung:
ProStrakan Pharma GmbH
Monschauer Strasse 1
D-40549 Düsseldorf
Fon +49 (0) 211/416 119-0
Fax +49 (0) 211/416 119-20

Kontakt@prostrakan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/766/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (www.ema.europa.eu) verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt