

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axigran® 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1,12 mg Granisetronhydrochlorid entsprechend 1 mg Granisetron.

3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthalten 3,36 mg Granisetronhydrochlorid entsprechend 3 mg Granisetron.

Sonstige Bestandteile:
Bis zu 4,5 mg Natrium pro 1 ml Lösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
Das Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

axigran® 1 mg/ml wird zur Prophylaxe oder Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, hervorgerufen durch eine Chemotherapie oder Strahlentherapie, bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren, angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

axigran® 1 mg/ml ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Erwachsene

Die Dosis kann mit einer kompatiblen Infusionslösung verdünnt als intravenöse Bolusinjektion über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden. Der Inhalt einer 1 ml-Ampulle kann auf 5 ml und der Inhalt einer 3 ml-Ampulle auf 15 ml verdünnt werden. axigran® 1 mg/ml kann auch in 20–50 ml Infusionslösung verdünnt über 5 Minuten verabreicht werden.

Weitere Anweisungen zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6.

Prophylaxe

Die empfohlene Dosis von axigran® 1 mg/ml beträgt abhängig vom emetogenen Potenzial der Chemotherapie oder Strahlentherapie 1 mg oder 3 mg. In klinischen Studien war bei der Mehrzahl der Patienten nur eine einzige Dosis axigran® 1 mg/ml nötig, um Übelkeit und Erbrechen für die Dauer von 24 Stunden zu beherrschen.

Es liegen klinische Erfahrungen mit Patienten vor, die im Rahmen eines einzelnen Therapiezyklus an bis zu fünf aufeinander folgenden Tagen täglich mit dem Präparat behandelt wurden.

Es wird empfohlen, die Dosis nicht mehr als 30 Minuten vor Beginn der zytostatischen Therapie zu verabreichen. Die prophylaktische Anwendung von axigran® 1 mg/ml soll vor dem Beginn der zytostatischen Therapie abgeschlossen sein.

Behandlung

Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für die prophylaktische Anwendung von axigran® 1 mg/ml. Weitere Dosen sollen im Abstand von mindestens 10 Minuten verabreicht werden.

Maximale tägliche Dosis

Innerhalb von 24 Stunden können bis zu drei Dosen axigran® 1 mg/ml zu je 3 mg verabreicht werden. Die innerhalb von 24 Stunden verabreichte Maximaldosis axigran® 1 mg/ml soll 9 mg nicht überschreiten.

Gleichzeitige Verabreichung vor Kortikosteroiden

Die Wirksamkeit von Granisetron kann durch die zusätzliche Gabe von Dexamethason (8–20 mg) oder Methylprednisolon (250 mg) erhöht werden.

Kinder ab 2 Jahren

Prophylaxe

Eine Einzeldosis axigran® 1 mg/ml von 20–40 µg/kg Körpergewicht (max. 3 mg) ist als intravenöse Infusion, verdünnt in 10–30 ml kompatibler Infusionslösung, über 5 Minuten zu verabreichen.

Für weitere Anweisungen zur Zubereitung des Präparats siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusion soll abgeschlossen sein, bevor mit der zytostatischen Therapie begonnen wird.

Behandlung

Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für die prophylaktische Gabe von axigran® 1 mg/ml.

Innerhalb von 24 Stunden kann eine weitere Dosis von 40 µg/kg (max. 3 mg) entweder als Einzeldosis oder als zwei Teilgaben verabreicht werden. Die weitere Dosis soll mit einem Abstand von mindestens 10 Minuten zur ersten Infusion verabreicht werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten bei Kindern unter 2 Jahren vor. axigran® 1 mg/ml darf daher nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gelten keine abweichenden Dosierungsanweisungen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen gelten keine abweichenden Dosierungsanweisungen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Granisetron, verwandten Substanzen (z.B. Ondansetron) oder einem der sonstigen Bestandteile von axigran® 1 mg/ml (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Granisetron kann die Darmmotilität herabsetzen. Patienten, bei denen nach Gabe von axigran® 1 mg/ml Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion auftreten, sollen genau überwacht werden.

Für ältere Patienten oder für Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Obwohl bislang bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine erhöhte Inzidenz unerwünschter Reaktionen beobachtet

wurde, sollte Granisetron aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften bei dieser Patientengruppe jedoch mit Vorsicht angewendet werden.

5HT₃-Antagonisten wie Granisetron können im Zusammenhang mit Arrhythmien oder EKG-Auffälligkeiten stehen. Dies könnte für Patienten mit vorbestehenden Arrhythmien oder Erregungsleitungsstörungen oder für Patienten, die mit Antiarrhythmika oder Beta-Blockern behandelt werden, möglicherweise eine klinische Bedeutung haben.

Das Arzneimittel enthält bis zu 4,5 mg Natrium pro 1 ml Lösung. Bei der maximalen Tagesdosis von 9 mg werden 40,5 mg Natrium aufgenommen. Dies sollte bei Patienten, die eine Natrium kontrollierte Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Granisetron wird in erster Linie durch die CYP3A-Enzyme verstoffwechselt und induziert bzw. hemmt keine anderen CYP-Enzyme. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Metabolisierung von Granisetron durch Ketoconazol, einen starken CYP3A-Hemmer, unterdrückt wird. Durch die gleichzeitige Gabe von Granisetron und systemischem Ketoconazol kann sich daher die Eliminationshalbwertszeit von Granisetron erhöhen. Eine Induktion der Leberenzyme mit Phenobarbital führte bei Probanden zu einer Erhöhung der totalen Plasma-Clearance von Granisetron um ungefähr 25 %. Die klinische Signifikanz dieser Veränderung ist nicht bekannt.

Granisetron-Injektionen sind ohne besondere Sicherheitsprobleme bei Patienten angewendet worden, die Benzodiazepine, Neuroleptika und Anti-Ulkus-Präparate erhielten; zudem wird Granisetron häufig in Kombination mit anderen Antiemetika eingesetzt. Auch wurden keine Wechselwirkungen mit emetogenen Zytostatika beobachtet. Es wurden keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen bei anästhesierten Patienten durchgeführt, doch sind Granisetron-Injektionen in Verbindung mit üblichen Anästhetika und Analgetika sicher angewendet worden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während tierexperimentelle Studien keine teratogenen Effekte gezeigt haben, gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von axigran® 1 mg/ml bei schwangeren Frauen. axigran® 1 mg/ml darf daher schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, sofern keine zwingenden klinischen Gründe vorliegen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von axigran® 1 mg/ml in die Muttermilch vor. Das Stillen sollte daher während der Behandlung unterbrochen werden.

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

Eine häufige Nebenwirkung von Granisetron ist Somnolenz. Je nach individueller Aus-

prägung der Reaktion kann dies die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten in größerer Höhe beeinträchtigen. Falls der Patient nach der Anwendung von axigran® 1 mg/ml Müdigkeit verspürt, soll er angehalten werden, nicht Auto zu fahren, keine Maschinen zu bedienen und keine Arbeiten auszuführen, die einen sicheren Halt erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung ist Kopfschmerzen; rund 14 % der Patienten sind hiervon betroffen. Andere, weniger häufige Nebenwirkungen von Granisetron sind Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie), Obstipation, Diarrhö, Asthenie und Somnolenz.

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, unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufigkeit und Schweregrad der verschiedenen Nebenwirkungen sind wie folgt:

Siehe Tabelle

4.9 Überdosierung

Es sind Überdosierungen von bis zu 30 mg Granisetron Injektionen (dem Zehnfachen der empfohlenen Dosis) vorgekommen. Dabei traten keine Symptome oder nur leichte Kopfschmerzen auf. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Granisetron. Im Falle einer Überdosierung soll eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Serotonin-5HT₃-Antagonisten

ATC-Code: A04AA02

axigran® 1 mg/ml ist ein stark wirkendes Antiemetikum und ein hoch selektiver Antagonist der 5-Hydroxytryptamin-5HT₃-Rezeptoren. Radioligand-Bindungsstudien haben gezeigt, dass axigran® 1 mg/ml eine vernachlässigbare Affinität zu anderen Rezeptortypen, einschließlich 5-HT- und Dopamin D₂-Bindungsstellen, hat. axigran® 1 mg/ml wird in intravenöser Form prophylaktisch oder therapeutisch verabreicht und unterdrückt wirksam durch Zytotoxika oder Ganzkörperbestrahlung induzierten Brechreiz und Erbrechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung von 20–160 µg/kg des Präparats waren die

Herzerkrankungen	<u>Selten</u> : Arrhythmien, z.B. Sinusbradykardie, Vorhofflimmern, AV-Blockaden unterschiedlichen Grades, ventrikuläre Ektopie (einschließlich vorübergehender Tachykardie), Veränderungen im EKG
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig</u> : Kopfschmerzen <u>Häufig</u> : Somnolenz, Agitiertheit, Angstgefühle, Schlaflosigkeit, Störungen des Geschmacksempfindens <u>Selten</u> : Für Medikamente der Klasse 5HT ₃ -Antagonisten wurden Dystonie und Dyskinesie berichtet
Augenerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> : Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Häufig</u> : Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig</u> : Durchfall, Obstipation, Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Gelegentlich</u> : Hautausschlag <u>Selten</u> : örtliche Reizungen an der Injektionsstelle nach wiederholter intravenöser Gabe
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig</u> : Hypertonie <u>Selten</u> : Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Häufig</u> : Fieber, Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Selten</u> : Überempfindlichkeitsreaktionen, z.T. schwer (z.B. Anaphylaxie, Kurzatmigkeit, Hypotonie, Urtikaria) <u>Sehr selten</u> : Ödeme (u. a. im Gesicht)
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Selten</u> : Leberfunktionsstörungen, erhöhte Transaminase-Werte

Plasma-Pharmakokinetik-Werte (C_{max} und AUC) sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten unter Chemotherapie allgemein dosisproportional. Die mittlere Plasma-Halbwertszeit bei gesunden Probanden betrug 5,2 Stunden, bei Patienten unter Chemotherapie 8,7 Stunden.

Verteilung

Granisetron wird mit einem mittleren Verteilungsvolumen von ca. 3 l/kg verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 65 %.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt über eine N-Demethylierung und Oxidation des aromatischen Rings mit anschließender Konjugation.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über eine Metabolisierung in der Leber. Granisetron wird durchschnittlich zu 12 % unverändert und zu 47 % metabolisiert im Urin ausgeschieden. Der Rest wird über die Faeces als Metaboliten eliminiert. Die mittlere Plasma-Halbwertszeit bei Patienten beträgt rund 9 Stunden, bei einer erheblichen interindividuellen Variabilität.

Charakteristika spezieller Patientengruppen

Es besteht keine deutliche Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Granisetron und seiner antiemetischen Wirksamkeit. Die therapeutische Wirkung kann noch vorhanden sein, auch wenn Granisetron nicht mehr im Plasma nachweisbar ist.

Bei älteren Patienten bleiben die pharmakokinetischen Parameter nach einer intravenösen Einzeldosis innerhalb des Bereiches jüngerer Patienten. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz waren die pharmako-

kinetischen Parameter nach einer intravenösen Einzeldosis im Allgemeinen ähnlich denjenigen gesunder Patienten. Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die durch neoplastische Veränderungen verursacht sind, wiesen eine totale Plasmaclearance der intravenösen Dosis auf, die etwa halb so groß war, wie diejenige von Patienten mit intakter Leberfunktion. Trotz dieser Veränderungen ist keine Dosisanpassung notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen zeigte, dass Granisetron das Potential besitzt, durch die Blockade der HERG-Kaliumkanäle die kardiale Repolarisation 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. Falls dennoch Veränderungen auftreten, sind sie im Allgemeinen ohne klinische Bedeutung. Diese Daten tragen zur Aufklärung der molekularen Mechanismen, die einigen der bei dieser Wirkstoffklasse auftretenden EKG-Veränderungen (insbesondere der Verlängerung des QT- und QRS-Intervalls) zugrunde liegen bei. Jedoch kommt es nicht zu Veränderungen von Herzfrequenz, Blutdruck oder EKG-Ableitung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid-Lösung (3,8 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimittel gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Präparat sollte sofort nach dem Öffnen verbraucht werden. Nur zum Einmalgebrauch. Etwaige nicht verbrauchte Restlösung ist zu verwerfen.

Nach der Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität ist über 24 Stunden belegt, wenn das Präparat bei maximal 25 °C und normaler Raumbeleuchtung vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt gelagert wird. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus soll das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls eine Lagerung gewünscht wird, muss die Verdünnung unter geeigneten aseptischen Bedingungen stattfinden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasampullen mit einem Füllungsvermögen von 1 und 3 ml.
Packungsgrößen: 5 × 1 ml, 10 × 1 ml, 5 × 3 ml und 10 × 3 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Infusionslösung

Erwachsene: Der Inhalt von 1-ml-Ampullen kann auf 5 ml, der Inhalt von 3-ml-Ampullen auf 15 ml verdünnt werden.

axigran® 1 mg/ml kann auch in 20–50 ml einer kompatiblen Infusionslösung verdünnt und dann als intravenöse Infusion in einer der folgenden Lösungen über 5 Minuten verabreicht werden:

Natriumchlorid zur Injektion 0,9 % (w/v)
Natriumchlorid 0,18 % (w/v) und Glucose 4% zur Injektion
Glucose zur Injektion 5 % (w/v)
Hartmann-Lösung
Natrium-Lactat zur Injektion 1,87 % (w/v)
Mannitol Injektionslösung 10 %
Es dürfen keine anderen Lösungen zur Verdünnung verwendet werden.

Kinder ab 2 Jahren: Zur Zubereitung einer Dosis von 20–40 µg/kg Körpergewicht wird das entsprechende Volumen entnommen

und mit einer Infusionslösung (wie für Erwachsene) bis zu einem Gesamtvolumen von 10–30 ml verdünnt.

Als allgemeine Vorsichtsmaßnahme darf axigran® 1 mg/ml nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Infusionsflasche gemischt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH
Hauptstraße 198
33647 Bielefeld
Tel.: 0521 988350
Fax.: 0521 9717478
e-mail: info@axios-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

72713.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29/05/2009/ –

10. STAND DER INFORMATION

05/2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin