

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**axigran® 2 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Granisetronhydrochlorid

Eine Filmtablette enthält 2,24 mg Granisetronhydrochlorid, entsprechend 2 mg Granisetron.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika und Strahlentherapie

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Erwachsene:Strahlentherapie:

Die empfohlene Dosierung beträgt 2 mg Granisetron (entsprechend 1 Filmtablette axigran® 2 mg) pro Tag. Die Dosis sollte innerhalb 1 Stunde vor Beginn der Strahlentherapie eingenommen werden.

Mäßig emetogene Therapieverfahren (z.B. Cyclophosphamid)

Die empfohlene Dosierung beträgt am Tag der Therapie mit Zytostatika 2 mg Granisetron (entsprechend 1 Filmtablette axigran® 2 mg) einzunehmen innerhalb 1 Stunde vor Beginn der Therapie mit Zytostatika.

Hochemetogene Chemotherapie (z.B. Cisplatin)

Bei hochemetogener Chemotherapie ist eine zusätzliche intravenöse Verabreichung eines Corticosteroids angezeigt.

Die Wirksamkeit von axigran® kann durch die zusätzliche intravenöse Verabreichung eines Corticosteroids (z.B. 8 mg Dexamethason, verabreicht vor Beginn der zytostatischen Therapie, oder 250 mg Methylprednisolon, verabreicht vor Beginn und erneut unmittelbar nach Ende der Chemotherapie) erhöht werden.

Ältere Patienten, Patienten mit Nieren-/Leberinsuffizienz:

Für ältere Patienten und für Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz gelten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

4.3 Gegenanzeigen

axigran® 2 mg Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

Überempfindlichkeit gegenüber Granisetron oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da axigran® 2 mg Filmtabletten die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern können, sollten Patienten mit Anzeichen einer schweren Beeinträchtigung der Darmmotilität (z.B. Subileus) nach Verabreichung von axigran® 2 mg Filmtabletten sorgfältig überwacht werden.

Hinweis:

Die Langzeitgabe hoher Dosen von Granisetron hat in Versuchen mit Nagern zu einer vermehrten Häufigkeit bösartiger und/oder gutartiger Lebertumore geführt. Deshalb sollte auf eine bestimmungsgemäße und insgesamt kurzfristige Anwendung von axigran® 2 mg Filmtabletten besonders geachtet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten axigran® 2 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenIn Tierstudien wurde weder eine Induktion noch eine Hemmung des metabolisierenden Enzymsystems Cytochrom-P-450 durch Granisetron beobachtet. axigran® hemmt in *In-vitro*-Studien auch nicht die Wirkung der gut identifizierten Untergruppen des Cytochroms-P-450. Beim Menschen führte Leberenzyminduktion durch Phenobarbital zu einem Anstieg der Gesamtplasmaclearance von intravenös verabreichtem Granisetron um etwa ein Viertel. Bei *In-vitro*-Studien mit menschlichen Mikrosomen verhinderte Ketazonazol die Ring-Oxidation von axigran®. Es wird jedoch angenommen, dass diese Veränderungen keine klinische Bedeutung haben.

Studien an gesunden Probanden ergaben keine Anzeichen von Wechselwirkungen zwischen Granisetron und Ulkusmitteln (z.B. Cimetidin), Neuroleptika (z.B. Haloperidol) oder Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam). In klinischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen Substanzen. Wechselwirkungen zwischen axigran® 2 mg Filmtabletten und emetogenen Chemotherapien sind bisher nicht aufgefallen.

4.6 Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Für Granisetron liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierversuche ergaben keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen. axigran® sollte in der Schwangerschaft nur bei zwingender Notwendigkeit und nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abschätzung verordnet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Granisetron in die Muttermilch vor. Während einer Behandlung mit axigran® 2 mg Filmtabletten sollte daher nicht gestillt werden.

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

Es bestehen keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens durch axigran® 2 mg Filmtabletten.

4.8 Nebenwirkungen

Kopfschmerzen und Obstipation sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen; sie sind in der Regel von geringem oder mittlerem Schweregrad. Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen wurde selten beobachtet. Gelegentlich traten grip-

peartige Symptome mit Fieber und Schüttelfrost auf. Selten traten Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen, gelegentlich schwerer Natur (z.B. Anaphylaxie), auf. Über andere allergische Reaktionen einschließlich leichter Hautausschläge und, sehr selten, Ödeme/gesichtsbedonte Ödeme wurde ebenfalls berichtet. Einzelne ernste Nebenwirkungen des kardiovaskulären Systems (Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen) wurden berichtet.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe von Granisetron wurden beobachtet; nach intravenösen Einzelverabreichungen von bis zu 38,5 mg Granisetron war der Verlauf entweder symptomlos oder es kam lediglich zu leichten Kopfschmerzen.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Granisetron. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika

ATC Code: A04AA02

Granisetron, der Wirkstoff von axigran® ist ein starker und hochselektiver Antagonist der 5-Hydroxytryptamin (5-HT/Serotonin)-3-Rezeptoren. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Granisetron Brechreiz und Erbrechen als Folge zytostatischer Behandlung wirksam vermindert. In Radioisotopen-Untersuchungen fand sich eine vernachlässigbare Affinität zu anderen Rezeptor-Typen, einschließlich der anderen 5-HT-Rezeptoren und der Dopamin-D2-Rezeptoren.

Bei gesunden Probanden kam es unter axigran®-Gabe nicht zu nachweisbaren, klinisch relevanten Veränderungen von Pulsfrequenz, Blutdruck oder EKG-Ableitungen. Bei keiner der verabreichten i.v.-Dosierungen (bis 200 µg/kg) traten klinisch relevante Einflüsse auf das Ruhe-EEG oder die Ergebnisse psychometrischer Tests auf. Die Plasmaspiegel von Prolaktin und Aldosteron wurden durch Granisetron nicht verändert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es findet sich eine lineare Pharmakokinetik bei oraler Gabe bis zum 2,5fachen und bei i.v.-Gabe bis zum 4fachen der für Erwachsene empfohlenen Dosierung. Granisetron zeigt eine ausgedehnte Verteilung mit einem mittleren Verteilungsvolumen von etwa 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 65 %. Die Clearance erfolgt vorwiegend auf metabolischem Wege. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Granisetron bei Patienten nach intravenöser oder oraler Gabe beträgt 9 Stunden bei einer großen interindividuellen Variabilität. Die Plasmakonzentration von Granisetron korreliert nicht deutlich mit der antiemetischen Wirksamkeit. Ein klinischer Nutzen kann auch bei nicht nachweisbaren Granisetron-Plasmaspiegeln vorhanden sein. Die pharmakokinetischen Parameter älterer Patienten nach intravenöser Einzeldosis-Applikation lagen in dem an

axigran® 2 mg Filmtabletten

axios
PHARMA GMBH

jüngeren Probanden ermittelten Bereich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind die pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser Einzeldosis-Applikation im Allgemeinen ähnlich denen der gesunden Probanden. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz aufgrund neoplastischer Leberbeteiligung war die Gesamtplasmapclearance einer intravenösen Gabe im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion halbiert. Trotz dieser Veränderungen ist keine Dosiskorrektur erforderlich. Nach Verabreichung intravenöser Einzeldosen von Granisetron an Kinder ist die Pharmakokinetik mit der von Erwachsenen vergleichbar, sofern für die geeigneten Parameter (Verteilungsvolumen, Gesamtplasmapclearance) eine Korrektur über das Körpergewicht erfolgt.

Die Metabolisierungswege schließen die N-Demethylierung sowie die Oxidation des aromatischen Ringes, gefolgt von Konjugation, ein. Die Urinausscheidung von unverändertem Granisetron beträgt im Durchschnitt 12 % der applizierten Dosis, während die ausgeschiedenen Metaboliten etwa 47 % ausmachen. Der Rest wird in metabolisierter Form mit dem Stuhl ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit:

Die Resorption von Granisetron erfolgt schnell und vollständig, die orale Bioverfügbarkeit ist auf ca. 60 % reduziert aufgrund von First-pass-Metabolisierung. Die orale Bioverfügbarkeit wird durch Mahlzeiten im Allgemeinen nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Symptome der akuten Toxizität von Granisetron zeigten sich im Tierversuch vor allem in einer ZNS-Stimulation.

Chronische Toxizität

Die Toxizität von Granisetron nach wiederholter Verabreichung wurde an Ratten und Hunden untersucht. Es zeigte sich eine Erhöhung des Fettgehaltes der Leber bei weiblichen Ratten bei 6 mg Granisetron/kg/Tag i.v. nach 13 Behandlungswochen, allerdings nicht mehr im Anschluss an eine vierwöchige Dosierungspause. Bei Hunden wurden nach i.v. Gabe von hohen Dosen Krämpfe beobachtet. Anstiege von GOT und GPT ohne histopathologische Lebensveränderungen traten bei einigen Hunden nach 4 mg Granisetron/kg KG/Tag i.v. auf. Bei Ratten wurden hepatoproliferative Effekte, verbunden mit Leberzellhyperplasie und Lebergewichtszunahme, nach oraler Gabe hoher Dosen beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Bei Dosierungen mit toxischem Effekt auf trüchtige Versuchstiere fand sich kein nachteiliger Effekt auf Verlauf und Ergebnis der Schwangerschaften bei Ratten und Kaninchen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei peri- und postnatalen und allgemeinen Fortpflanzungsstudien bei Ratten.

Kanzerogenität

In 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudien wurde nach oraler Verabreichung von 50 mg Granisetron/kg/Tag an Ratten (reduziert auf 25 mg Granisetron/kg/Tag ab der 59. Woche) und Mäusen beiderlei Geschlechts

eine signifikante Vermehrung hepatozellulärer Tumoren beobachtet. Bei männlichen Ratten war die Zahl hepatozellulärer Tumoren auch nach 5 mg Granisetron/kg/Tag vermehrt. Nach 1 mg Granisetron/kg/Tag war weder bei Ratten noch bei Mäusen im Vergleich zu Kontrollen ein tumorigener Effekt nachweisbar.

Mutagenität

In-vivo- und *In-vitro*-Untersuchungen mit Granisetron ergaben keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Nach oraler Gabe von Granisetron an Ratten bzw. *In-vitro*-Zusatz von Granisetron wurden in Hepatozyten keine genotoxischen Effekte ausgelöst.

Weitere Untersuchungen

Eine *In-vitro* Studie an geklonten Ionenkanälen menschlicher Herzzellen hat gezeigt, dass Granisetron das Potential zur Beeinflussung der kardialen Erregungsrückbildung durch die Blockade der HERG-Kaliumkanäle besitzt. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Tintandioxid (E 171), Macrogol, 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: PVC (weiß)/Aluminium
Inhalt: Weiße, dreieckige, bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit der Einprägung „G2“.

Packungsgrößen: 5, 10 (2 × 5) und 100 (20 × 5) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios-Pharma GmbH
Hauptstrasse 198
33647 Bielefeld
Tel.: 0521 98835-0
Fax: 0521 9717478
e-mail: info@axios-pharma.de

Mitvertrieb:
Apocare Pharma GmbH
Hauptstrasse 198
33647 Bielefeld

8. ZULASSUNGSNUMMER

61449.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24/02/2006/–

10. STAND DER INFORMATION

01/2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin