


Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2202a Pag. 1 van 9
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 S.P.C	

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Met opmerkingen [KP1]: Gemaakt op tekst 2202 (IB Safety)

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten  
Granisetron Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg granisetron als granisetronhydrochloride.  
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg granisetron als granisetronhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose (69,38 mg per filmomhulde tablet), (138,76 mg per filmomhulde tablet)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Uiterlijk:

1 mg tabletten: driehoekige, witte, biconvexe, filmomhulde tabletten met opdruk 'G1' aan één zijde.

2 mg tabletten: driehoekige, witte, biconvexe, filmomhulde tabletten met opdruk 'G2' aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Granisetron tabletten worden gebruikt bij volwassenen voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie en bestraling.

Granisetron tabletten worden gebruikt bij volwassenen voor de preventie van een vertraagde misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie en bestraling.


#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Tweemaal daags 1 mg of eenmaal daags 2 mg voor maximaal een week na bestraling of chemotherapie.

De eerste dosering van Granisetron Aurobindo zal een uur voor de start van de therapie zijn.

Dexamthasone wordt gelijktijdig gebruikt bij een dosering voor oraal gebruik tot maximaal 20 mg eenmaal per dag.

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 S.P.C	Rev.nr. 2202a Pag. 2 van 9

#### Pediatriische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van granisetron tabletten bij kinderen is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Ouderen en patiënten met een verminderde nierfunctie

Er zijn geen speciale voorzorgmaatregelen vereist voor het gebruik bij zowel oudere patiënten als bij patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie.

#### Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor een verhoogde incidentie van ongewenste voorvallen bij patiënten met een verstoring van de lever. Op basis van de kinetiek, dient granisetron te worden gebruikt met een zekere mate van voorzichtigheid bij deze patiëntengroep, terwijl geen aanpassing van de dosering nodig is (zie rubriek 5.2).

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen in zijn geheel met water te worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Aangezien granisetron de lagere darmmotiliteit kan verminderen, moeten patiënten met tekenen van een subacute intestinale obstructie gevolgd worden na de toediening.

Voor andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten zijn ECG veranderingen gemeld met granisetron, inclusief de verlening van de QT interval. Bij patiënten die behandeld worden met bestaande aritmie of hartgeleidingsstoornissen kan dit leiden tot klinische consequenties.

Daarom dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met hart co-morbidities, op cardiotoxic chemotherapie en/of met daarmee gepaard gaande electrolyt afwijkingen (zie rubriek 4.5).


Er is een kruis gevoeligheid tussen 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten gemeld (zoals dolasteron, ondansetron).

#### Serotoninesyndroom

Er zijn meldingen van het serotonine syndroom met behulp van 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten hetzij alleen, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRI's). Geschikte observatie van patiënten op serotoninesyndroom-achtige symptomen wordt geadviseerd.

#### Pediatriische patiënten

Er is onvoldoende klinische bewijs om de behandeling van deze tabletten bij kinderen aan te bevelen.

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 S.P.C</b>	Rev.nr. 2202a    Pag. 3 van 9

#### Hulpstoffen

Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor wat betreft andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten zijn gevallen van ECG wijzigingen gemeld met granisetron, inclusief de verlenging van de QT interval. Bij patiënten die onlangs zijn behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is de QT interval verlengen en/of welke armisch zijn, kan dit leiden tot klinische consequenties (zie rubriek 4.4).

Bij studies met proefpersonen, is geen bewijs van enige interactie waargenomen tussen granisetron en benzodiazepine (lorazepam), neuroleptics (haloperidol) of anti-ulcer geneesmiddelen (cimetidine). Bovendien heeft granisetron niet enige schijnbare interactie aangetoond met emtogenic kanker chemotherapie geneesmiddelen.

Er zijn geen speciale interactie studies met anaesthetise patiënten uitgevoerd.

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap


Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van granisetron bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van granisetron te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of granisetron of zijn metabolieten wordt uitgescheiden in moedermelk. Als een voorzorgmaatregel, wordt geadviseerd om geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met granisetron.

##### Vruchtbaarheid

Granisetron heeft geen schadelijk effect bij ratten op reproductief vermogen of vruchtbaarheid.

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2202a Pag. 4 van 9
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 S.P.C	

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Granisetron Aurobindo heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen voor granisetron zijn hoofdpijn en obstipatie, welke van voorbijgaande aard kunnen zijn. ECG wijzigingen zijn met granisetron gemeld met inbegrip van de QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5).


##### Tabeloverzicht met bijwerkingen

De volgende tabel met gemelde bijwerkingen zijn afgeleid van klinische proeven en post-marketing gegevens geassocieerd met granisetron en andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten.

De frequenties in dit overzicht is als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak	: (≥ 1/10),
Vaak	: (≥ 1/100 tot < 1/10),
Soms	: (≥ 1/1000 tot < 1/100),
Zelden	: (≥ 1/10.000 tot < 1/1000),
Zeer zelden	: (< 1/10.000).

<b>Immuunsysteem stoornissen</b> Soms	overgevoelige reacties, bijv. anafylaxie, urticaria
<b>Psychische stoornissen</b> Vaak	slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Zeer vaak  Soms	hoofdpijn  extrapiramidale reacties serotoninesyndroom
<b>Hartaandoeningen</b> Soms	QT-verlenging
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> Zeer vaak  Vaak	obstipatie  diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Vaak	verhoogde lever transaminases*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Soms	huiduitslag

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2202a Pag. 5 van 9
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 S.P.C	

\*Treedt op met een soortgelijke frequentie bij patiënten die een comparator therapy ontvangen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Voor wat betreft andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten, zijn ECG wijzigingen met granisetron gemeld met inbegrip van de QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zoals met andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten, zijn gevallen van serotoninesyndroom (waaronder veranderde mentale toestand, autonome dysfunctie en neuromusculaire afwijkingen) gemeld na het gelijktijdig gebruik van Granisetron Aurobindo en andere serotonerge middelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### 4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor granisetron.

In geval van overdosering met tabletten, dient een symptomatische behandeling gegeven te worden.

Met een enkelvoudige injectie zijn doseringen van maximaal 38,5 mg granisetron gemeld, met symptomen van lichte hoofdpijn, maar er zijn geen andere gevolgen gemeld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti emetics en anti-nauseants, Serotonine (5-HT<sub>3</sub>)-antagonisten. ATC-code: A04AA02.

#### Neurologische mechanismen, serotonine medicatie veroorzaakte misselijkheid en braken

Serotonine is de belangrijkste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor emesis na chemotherapie of bestraling. De 5-HT<sub>3</sub>-receptoren zijn vastgesteld op 3 plaatsen: aflopende vagale zenuw in het gastrintestinale darmkanaal en de chemoreceptor triggerzone gelegen in het postrema gebied en de kern tractus solidus van het braakcentrum in de hersenstam. De chemoreceptor triggerzones zijn gelegen in de staarteind van de vierde ventricle (area postrema). Deze structuur mist een effectieve bloedhersenbarrière, en zal emetic middelen ontdekken in zowel het circulatiesysteem als de cerebrospinale vloeistof. In de mergachtige hersenstamstructuur is het braakcentrum ontdekt. Deze ontvangt uit de chemoreceptor trigger zone grote input, en een vagale en deelnemende input uit de darm.

Volgend op blootstelling aan bestraling of cytotoxische middelen, komt serotonine (5-HT) vrij uit enterochromaffine cellen in de mucosa van de dunne darm, die grenzen aan de vagale afferente neuronen waarop 5-HT<sub>3</sub>-receptoren zijn gelokaliseerd. Het vrijgekomen serotonine activeert vagale neuronen via de 5-HT<sub>3</sub>-receptoren, hetgeen uiteindelijk leidt tot een ernstige braakreactie gemedieerd via de chemoreceptor trigger zone binnen de area postrema.

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2202a    Pag. 6 van 9
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 S.P.C	

### Werkingsmechanisme

Granisetron is een krachtig anti-emetic en een uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>)-receptoren. Onderzoek naar de radioligandbinding heeft aangetoond dat granisetron een verwaarloosbare affiniteit heeft voor andere receptoren, inclusief 5-HT en dopamine D<sub>2</sub>-bindingsplaatsen.

### Chemotherapie en bestraling veroorzaken misselijkheid en braken

Orale behandeling van granisetron heeft aangetoond misselijkheid en braken te voorkomen, veroorzaakt door kankerchemotherapie bij volwassenen.

### Postoperatieve misselijkheid en braken

Orale behandeling van granisetron heeft aangetoond effectief te zijn ter voorkoming en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

### Farmacologische eigenschappen van granisetron

Interactie met neurotrope en andere actieve bestanddelen zijn door activiteiten op P450-cytochrome gemeld (rubriek 4.5).

In vitro studies hebben aangetoond dat de cytochrome P450 sub-familie 3A4 (betrokken bij de metabolisme van enkele van de belangrijkste narcotische middelen) niet is gewijzigd door granisetron. Ondanks dat ketaconazole heeft aangetoond de oxidatiering van granisetron in vitro te remmen, deze actie wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Ondanks dat QT-verlenging met 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisten is waargenomen (rubriek 4.4), is dit effect van zo'n gebeurtenis en omvang dat de klinische betekenis geen bijdrage heeft bij gezonde proefpersonen. Het is toch aan te bevelen om zowel ECG als klinische afwijkingen te controleren wanneer behandelende patiënten onlangs met geneesmiddelen zijn behandeld die bekend staat dat zij de QT verlengen (zie rubriek 4.5).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De orale behandeling van de farmacokinetis is tot maximaal het 2,5-voudige lineair van de aanbevolen dosering bij volwassenen. Uit de uitgebreide programma naar het vinden van de juiste dosering is het duidelijk dat de anti emetische werkzaamheid niet ondubbelzinnig gecorreleerd wordt met tevens de behandelende dosering van plasmaconcentraties van granisetron.


Een viervoudige toename in de eerste profylactische dosering van granisetron maakt geen verschil in voorwaarden hetzij het aantal patiënten die reageren op de behandeling of op de duur van de te controleren symptomen.

### Absorptie

Granisetron wordt snel en volledig geabsorbeerd, hoewel de orale biologische beschikbaarheid als gevolg van first-pass-metabolisme is verminderd tot 60%. De orale biologische beschikbaarheid wordt gewoonlijk niet beïnvloed door voedsel.

### Distributie

Granisetron wordt uitgebreid gedistribueerd met een gemiddeld distributievolume van 3 l/kg. De binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 65%.

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b> Rev.nr. 2202a Pag. 7 van 9
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 S.P.C	

#### Biotransformatie

Granisetron wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd door oxidatie gevolgd door conjugatie. De hoofdzakelijk verbindingen zijn 7-OH-granisetron en de sulfaat en glycuronide conjugaties. Hoewel er anti emetische eigenschappen zijn waargenomen voor 7-OH-granisetron en indazoline N-desmethyl granisetron, is het niet waarschijnlijk dat deze een belangrijke bijdrage leveren aan de farmacologische activiteiten van granisetron in de mens.

In vitro lever microsomale studies tonen aan dat granisetrons belangrijke route van metabolisme door ketoconazol wordt geremd, suggestieve metabolisme wordt door de cytochrome P-450 3A subfamilie bemiddeld (rubriek 4.5).

#### Eliminatie

De klaring van granisetron vindt voornamelijk plaats via het metabolisme. De urinaire excretie van onveranderd granisetron is gemiddeld 12% van de dosis. De urinaire excretie van de metabolieten is ongeveer 47% van de dosis. De rest wordt als metabolieten in de feces uitgescheiden. De belangrijkste halfwaardetijd van plasma bij patiënten met een oraal en intraveeneus traject is ongeveer 9 uur, met een breed interindividuele variabiliteit.

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

##### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis hebben gegevens aangetoond dat de farmacokinetische parameters na een enkelvoudige intraveneuze dosis bijna identiek zijn aan die bij gezonde proefpersonen.

##### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie als gevolg van neoplasie van de lever was de totale plasmaklaring van een intraveneuze dosis ongeveer half zo groot als bij patiënten zonder leverfunctiestoornis. Ondanks deze veranderingen is er geen dosisaanpassing nodig (rubriek 4.2).

##### *Pediatrie patiënten*

Deze tabletten worden niet aanbevolen bij kinderen.


##### *Ouderen*

Bij oudere patiënten lagen de farmacokinetische parameters na een enkelvoudige intraveneuze dosis binnen het bereik dat bij jongere proefpersonen werd vastgesteld.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gegevens uit het Non-clinical veiligheidsonderzoek bracht geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde doseringen, genotoxiciteit en, reproductieve toxiciteit. Carcinogeniciteit gegevens brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht, wanneer deze gebruikt wordt in de aanbevolen dosering voor de mens. Echter wanneer de behandeling van een hogere dosering over een langere periode plaatsvindt, kan het risico op carcinogeniciteit niet worden uitgesloten.

Een onderzoek bij gekloonde menselijke hartionkanalen heeft aangetoond dat granisetron de cardiale repolarisatie kan beïnvloeden via blokkering van HERG kaliumkanalen. Granisetron bleek zowel de natrium- als de kaliumkanalen te blokkeren, wat mogelijk invloed heeft op zowel de depolarisatie als de repolarisatie door verlenging van de PR-, QRS- en QT-intervallen. Met behulp van deze gegevens

Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 S.P.C</b>	Rev.nr. 2202a Pag. 8 van 9

kunnen de moleculaire mechanismen worden verklaard waardoor sommige ECG-veranderingen (vooral de verlenging van de QT en QRS) bij deze klasse geneesmiddelen ontstaan. Er is echter geen verandering in de hartfrequentie, de bloeddruk of de ECG trace. Als er veranderingen optreden zijn deze meestal klinisch niet significant.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern:

Lactose  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Hypromellose  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling:

Opadry II 85F 18378 wit, bestaande uit:  
Polyvinylalcohol  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities nodig.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking


Doordrukverpakking PVC (wit)/aluminium.

Verpakkingsgrootten: 5, 10 en 100 (10x10) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies



Granisetron Aurobindo 1 mg en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 103030 en 103031	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 S.P.C</b>	Rev.nr. 2202a    Pag. 9 van 9

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 103030 Granisetron Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 103031 Granisetron Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2009  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 23 augustus 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 22 april 2022