

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Granisetron Mylan 1 mg, filmomhulde tabletten
Granisetron Mylan 2 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride).
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg granisetron (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 52,9 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 106 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte tot gebroken witte, ronde tablet met de inscriptie "GS" op de ene zijde en glad aan de andere zijde.
Witte tot gebroken witte, ronde tablet met de inscriptie "GS2" op de ene zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Granisetron Mylan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.

Granisetron Mylan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1 mg tweemaal daags of 2 mg eenmaal daags gedurende maximaal 1 week volgend op radiotherapie of chemotherapie.

De eerste dosis Granisetron Mylan dient binnen 1 uur voor aanvang van de therapie te worden toegediend. Dexamethason is gelijktijdig gebruikt met doses tot 20 mg eenmaal daags oraal.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen en patiënten met een verminderde nierfunctie

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor gebruik bij oudere patiënten of patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Er is tot nu toe geen bewijs voor een verhoogde incidentie van bijwerkingen bij patiënten met leveraandoeningen. Op basis van de kinetiek, dient granisetron te worden gebruikt met een zekere voorzichtigheid in deze patiëntengroep, hoewel geen doseringsaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien granisetron de beweeglijkheid van het onderste gedeelte van de darmen kan verminderen, dienen patiënten met verschijnselen van een subacute darmobstructie na toediening nauwlettend te worden gevolgd.

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, zijn afwijkingen op het ECG, waaronder QT-intervalverlenging, gemeld met granisetron. Bij patiënten met reeds bestaande aritmieën of cardiale geleidingsstoornissen kan dit klinische consequenties hebben. Daarom dient voorzichtigheid betracht te worden bij patiënten met cardiale comorbiditeiten, bij patiënten die cardiotoxische chemotherapie krijgen en/of gelijktijdig elektrolytafwijkingen hebben (zie rubriek 4.5)

Kruisgevoeligheid tussen 5-HT₃-antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron) is gemeld.

Granisetron Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Er zijn meldingen geweest van serotonine syndroom bij het gebruik van 5-HT₃ antagonisten ofwel alleen, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs), en serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRIs). Geschikte observatie van patiënten op serotonine syndroom-achtige klachten wordt geadviseerd.

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

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende klinisch bewijs om toediening van deze tabletten aan kinderen aan te bevelen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten zijn gevallen van afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, gemeld met granisetron. Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen en/of aritmieën veroorzaken, kan dit klinische consequenties hebben (zie rubriek 4.4).

Bij studies met gezonde proefpersonen, zijn geen aanwijzingen gevonden voor een interactie van granisetron met benzodiazepinen (lorazepam), neuroleptica (haloperidol) of geneesmiddelen tegen ulcus pepticum (cimetidine). Daarnaast heeft granisetron geen duidelijke geneesmiddelinteractie vertoond met emetogene chemotherapieën voor de behandeling van kanker.

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd bij patiënten onder anesthesie.

Serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld SSRIs en SNRIs): er zijn meldingen geweest van serotonine syndroom na gelijktijdig gebruik van 5-HT₃ antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRIs en SNRIs) (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 de metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit voorzorg, zou borstvoeding tijdens de behandeling met Granisetron Mylan niet geadviseerd moeten worden.

Vruchtbaarheid

Bij ratten had granisetron geen schadelijke invloed op het reproductief vermogen of de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen van granisetron zijn hoofdpijn en constipatie, welke tijdelijk van aard kunnen zijn. Afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, zijn gemeld met granisetron (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel met opgenomen bijwerkingen is afgeleid uit klinische studies en post-marketinggegevens verband houdend met granisetron en andere 5-HT₃-antagonisten.

Frequentie categorieën zijn als volgt:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$, $1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Onbekend (op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)

Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	Overgevoeligheidsreacties bijv. anafylaxie, urticaria
Psychische stoornissen	
<i>Vaak</i>	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	

<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn
<i>Soms</i>	Extrapiramidale reacties
<i>Soms</i>	Serotonine syndroom (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)
<i>Hartaandoeningen</i>	
<i>Soms</i>	QT-verlenging
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
<i>Zeer vaak</i>	Constipatie
<i>Vaak</i>	Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
<i>Vaak</i>	Verhoogde levertransaminases*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
<i>Soms</i>	Huiduitslag

*Kwamen voor met een gelijke frequentie bij patiënten die de vergelijkingsbehandeling ontvingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, zijn afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, gemeld met granisetron (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Net als bij andere 5-HT₃ antagonisten, zijn er meldingen geweest van gevallen van serotonine syndroom (waaronder veranderde geestelijke status, autonome dysfunctie en neuromusculaire abnormaliteiten) na gelijktijdig gebruik van granisetron en andere serotonerge geneesmiddelen (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).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Granisetron Mylan. In geval van overdosering met de tabletten, dient symptomatische behandeling te worden gegeven. Doses tot 38,5 mg Granisetron Mylan als enkelvoudige injectie zijn gemeld, met symptomen van lichte hoofdpijn maar geen andere gemelde gevolgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-emetica en misselijkheidsremmende middelen, serotonine-(5-HT₃-)antagonisten.

ATC-code: A04AA02

Neurologische mechanismen, serotoninegedieerde misselijkheid en braken

Serotonine is de voornaamste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor braken na chemo- of radiotherapie. De 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd op drie plaatsen: vagale zenuwuiteinden in het maagdarmkanaal en chemoreceptortriggerzones gelokaliseerd in de *area postrema* en de *nucleus tractus solitarius* van het braakcentrum in de hersenstam. De chemoreceptortriggerzones zijn gelokaliseerd aan het caudale eind van het vierde ventrikel (*area postrema*). Het ontbreekt deze structuur aan een effectieve bloed-hersenbarrière en het zal braakopwekkende substanties in zowel de systemische circulatie als de cerebrospinale vloeistof detecteren. Het braakcentrum is gelokaliseerd in de medullaire structuren van de hersenstam. Het ontvangt belangrijke invoer van de chemoreceptortriggerzones, en vagale en sympathische invoer vanuit de darm.

Volgend op blootstelling aan bestraling of cytotoxische middelen, komt serotonine (5-HT) vrij uit enterochromaffiene cellen in de mucosa van de dunne darm, die grenzen aan de vagale afferente neuronen waarop 5-HT₃-receptoren zijn gelokaliseerd. Het vrijgekomen serotonine activeert vagale neuronen via de 5-HT₃-receptoren, hetgeen uiteindelijk leidt tot een ernstige braakreactie gemedieerd via de chemoreceptortriggerzone binnen de *area postrema*.

Werkingsmechanisme

Granisetron is een sterk anti-emeticum en uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine- (5-HT₃-) receptoren. Radioligandbindingstudies hebben aangetoond dat granisetron verwaarloosbare affiniteit heeft voor andere types receptoren, waaronder 5-HT- en dopamine D₂-bindingsplaatsen.

Misselijkheid en braken geïnduceerd door chemo- en radiotherapie

Er is aangetoond dat granisetron, oraal toegediend, misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie voor de behandeling van kanker bij volwassenen voorkomt.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Er is aangetoond dat granisetron, oraal toegediend, effectief is ter voorkoming en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij volwassenen.

Farmacologische eigenschappen van granisetron

Interactie met neurotrope en andere werkzame stoffen vanwege de activiteit op het cytochroom P450 is gemeld (zie rubriek 4.5).

Uit *in vitro* studies blijkt dat de cytochroom P450-subfamilie 3A4 (betrokken bij het metabolisme van sommige van de voornaamste narcotische middelen) niet gemodificeerd wordt door granisetron. Hoewel is aangetoond dat ketoconazol de ringoxidatie *in vitro* van granisetron remt, wordt dit mechanisme niet als klinisch relevant beschouwd.

Hoewel QT-verlenging is waargenomen bij 5-HT₃-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4), is dit effect van een dergelijke incidentie en omvang, dat het geen klinische betekenis heeft bij normale proefpersonen. Het is echter wel raadzaam om zowel ECG als klinische afwijkingen te monitoren wanneer patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen waarvan het bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van de orale toediening is lineair tot het 2,5-voudige van de aanbevolen dosis bij volwassenen. Het blijkt duidelijk uit het uitgebreide programma voor dosisbepaling dat de anti-emetische werkzaamheid niet ondubbelzinnig correleert met ofwel toegediende doses ofwel plasmaconcentraties van granisetron.

Een viervoudige toename in de initiële profylactische dosis van granisetron gaf geen verschil in termen van ofwel het aandeel patiënten dat reageerde op behandeling ofwel in de duur van controle over de symptomen.

Absorptie

Granisetron wordt snel en volledig geabsorbeerd, hoewel de orale biologische beschikbaarheid verlaagd wordt tot ongeveer 60% als gevolg van first-pass metabolisme. De orale biologische beschikbaarheid wordt in het algemeen niet beïnvloed door voedsel.

Verdeling

Granisetron wordt uitgebreid verdeeld met een gemiddeld verdelingsvolume van ongeveer 3 l/kg. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 65%.

Biotransformatie

Granisetron wordt primair gemetaboliseerd in de lever door oxidatie gevolgd door conjugatie. De belangrijkste verbindingen zijn 7-OH-granisetron en diens sulfaat en glucuronideconjugaten. Hoewel antiemetische eigenschappen zijn waargenomen voor 7-OH-granisetron en indazoline-N-desmethylgranisetron, is het niet waarschijnlijk dat deze significant bijdragen aan de farmacologische activiteit van granisetron in de mens.

In vitro studies met levermicrosomen tonen aan dat de belangrijkste route van metabolisme van granisetron geremd wordt door ketoconazol, wat kan duiden op metabolisme gemedieerd door de cytochroom P450-subfamilie 3A (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Klaring vindt voornamelijk plaats door levermetabolisme. De uitscheiding in de urine van onveranderd granisetron is gemiddeld 12% van de dosis terwijl dat voor de metabolieten ongeveer 47% van de dosis bedraagt. Wat overblijft wordt als metaboliet uitgescheiden via feces. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd bij patiënten na toediening via de orale of intraveneuze route is ongeveer 9 uur met een grote interindividuele variabiliteit.

Farmacokinetiek bij speciale populaties:

Nierfalen

Bij patiënten met ernstig nierfalen wijzen gegevens erop dat farmacokinetische parameters na een enkelvoudige intraveneuze dosis, over het algemeen vergelijkbaar zijn met die bij normale proefpersonen.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie als gevolg van leverneoplasie werd de totale plasmaklaring van een intraveneuze dosis ongeveer gehalveerd vergeleken met patiënten zonder betrokkenheid van de lever. Ondanks deze veranderingen is er geen aanpassing van de dosering nodig (zie rubriek 4.2).

Pediatrie patiënten

Het gebruik van deze tabletten bij kinderen wordt niet aanbevolen.

Oudere patiënten

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis waren bij oudere patiënten de farmacokinetische parameters binnen het bereik zoals gevonden voor niet-oudere proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Carcinogeniciteitsstudies duiden niet op een speciaal risico voor mensen indien gebruikt in de aanbevolen dosering voor mensen. Echter, wanneer het wordt toegediend in een hogere dosis en over een langere periode, kan het risico op carcinogeniciteit niet worden uitgesloten.

Een onderzoek bij gekloonde menselijke cardiale ionkanalen heeft aangetoond dat granisetron de cardiale repolarisatie kan beïnvloeden door middel van blokkeren van HERG-kaliumkanalen. Van granisetron is aangetoond dat het zowel natrium- als kaliumkanalen kan blokkeren, wat potentieel invloed heeft op

zowel depolarisatie als repolarisatie door middel van verlengen van PR-, QRS- en QT-intervallen. Deze gegevens helpen om de moleculaire mechanismen te verklaren waardoor sommige van de veranderingen in ECG (met name QT- en QRS-verlenging) plaatsvinden die zijn geassocieerd met deze klasse van middelen. Er zijn echter geen veranderingen in de cardiale frequentie, bloeddruk of het ECG-sigitaal. Als er veranderingen optreden, zijn deze in het algemeen zonder klinische betekenis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Microcrystallijne cellulose
Hypromellose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400
Polysorbaat 80
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium folie blisterverpakking in een kartonnen doosje met 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 150, 200, 250 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Granisetron Mylan 1 mg: RVG 30753

Granisetron Mylan 2 mg: RVG 30754

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2005

Datum van laatste hernieuwing: 1 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 16 augustus 2022