

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kytril 1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 69,38 mg lactosemonohydraat.

Natriumzetmeelglycolaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tabletten zijn witte tot bijna witte driehoekige biconvexe tabletten waarin aan één zijde van de tablet K1 is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kytril filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd bij volwassenen voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie.

Kytril filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd 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 Kytril moet binnen 1 uur voor aanvang van de therapie worden toegediend. Dexamethason is gelijktijdig gebruikt met doses tot 20 mg eenmaal daags oraal.

Pediatrische patiënten

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

Oudere personen 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

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 moet voorzichtigheid betracht 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.

Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten op zich, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)). Passende observatie van patiënten met serotonine syndroom-achtige verschijnselen wordt geadviseerd.

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

Kytril is in wezen 'natriumvrij' omdat het minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (2 mg) bevat.

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 (zoals SSRI's en SNRI's): er zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-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 de metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit voorzorg, zou borstvoeding tijdens de behandeling met Kytril 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

Kytril 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 Kytril zijn hoofdpijn en constipatie, welke tijdelijk van aard kunnen zijn. Afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, zijn gemeld met Kytril (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 Kytril en andere 5-HT₃-antagonisten.

Frequentiecategorieën zijn als volgt:

Zeer vaak: ≥1/10

Vaak: ≥1/100, <1/10

Soms: ≥1/1.000, 1/100

Zelden: ≥1/10.000, <1/1.000

Zeer zelden: <1/10.000

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

<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn
<i>Soms</i>	Extrapiramidale reacties
<i>Soms</i>	Serotoninesyndroom (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)
<i>Hartaandoeningen</i>	
<i>Soms</i>	QT-verlenging
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</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).

Zoals met andere 5-HT₃-antagonisten, zijn gevallen van serotonine syndroom (waaronder veranderde mentale toestand, dysautonomie en neuromusculaire afwijkingen) gemeld na het gelijktijdig gebruik van Kytril 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 nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Kytril. In geval van overdosering met de tabletten, moet symptomatische behandeling worden gegeven. Doses tot 38,5 mg Kytril 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-) antagonist.

ATC-code: A04AA02

Neurologische mechanismen, serotoninegemedieerde 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-emetikum 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 dosisebepaling 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.

Distributie

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 anti-emetische 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 patiëntengroepen

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).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van deze tabletten bij kinderen wordt niet aanbevolen.

Oudere personen

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

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-signaal. Als er veranderingen optreden, zijn deze in het algemeen zonder klinische betekenis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat, hypromellose, natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat

Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 400, polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Semi-transparante PVC-blisters, afgesloten met een folie van aluminium, bevatten 2 of 10 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht..

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Denemarken

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

BE173634

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

21/03/1996 - 28/07/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST - GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op <http://www.fagg-afmps.be>.