

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kytril 3 mg/3 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is granisetron.

Elke ml oplossing voor injectie bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect: natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kytril oplossing voor injectie is geïndiceerd bij volwassenen voor de preventie en behandeling van

- acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie,
- postoperatieve misselijkheid en braken.

Kytril oplossing voor injectie is geïndiceerd voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken geassocieerd met chemo- en radiotherapie.

Kytril oplossing voor injectie is geïndiceerd bij kinderen van 2 jaar en ouder voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Misselijkheid en braken geïnduceerd door chemo- en radiotherapie

Preventie (acute en vertraagde misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) Kytril oplossing voor injectie moet, of middels een langzame intraveneuze injectie of middels een verdunde intraveneuze infusie, 5 minuten voor de start van chemotherapie worden toegediend. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg.

Behandeling (acute misselijkheid)

Een dosis van 1-3 mg (10-40 µg/kg) granisetron moet, of middels een langzame intraveneuze injectie of middels een verdunde intraveneuze infusie, in 5 minuten worden toegediend. De oplossing moet worden verdund tot 5 ml per mg. Verdere onderhoudsdoses granisetron kunnen worden toegediend met een interval van ten minste 10 minuten. De maximale dosis die mag worden toegediend dient niet meer te zijn dan 9 mg gedurende 24 uur.

Combinatie met een adrenocorticoïd

De werkzaamheid van parenterale granisetron kan worden versterkt door een additionele intraveneuze dosis van een adrenocorticoïd, bijvoorbeeld door 8-20 mg dexamethason toegediend voor aanvang van de therapie met cytostatica of door 250 mg methylprednisolon toegediend voor aanvang en kort na afloop van de chemotherapie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kytril oplossing voor injectie bij kinderen van 2 jaar en ouder zijn vastgesteld voor de preventie en behandeling (controle) van acute misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie en de preventie van vertraagde misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie. Een dosis van 10-40 µg/kg lichaamsgewicht (maximaal 3 mg) moet worden toegediend middels een intraveneuze infusie verdund in 10-30 ml infusievloeistof en moet voor de start van chemotherapie in 5 minuten toegediend worden. Eén additionele dosis kan, indien nodig, worden toegediend binnen een periode van 24 uur. Deze additionele dosis mag niet toegediend worden binnen een periode van 10 minuten na de initiële infusie.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Een dosis van 1 mg (10 µg/kg) Kytril oplossing voor injectie moet middels een langzame intraveneuze injectie worden toegediend. De maximale dosis van toegediend Kytril dient niet meer te zijn dan 3 mg gedurende 24 uur.

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken moet de toediening beëindigd zijn vóór de inductie van anesthesie.

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen dosisaanbevelingen worden gedaan. Er is onvoldoende klinisch bewijs om toediening van de oplossing voor injectie bij kinderen te kunnen aanbevelen voor preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

Speciale patiëntengroepen

Oudere personen en patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist voor 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 er geen doseringsaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Toediening kan als langzame intraveneuze injectie (in 30 seconden) of als een intraveneuze infusie opgelost in 20 tot 50 ml compatibele infusievloeistof en toegediend in 5 minuten.

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 elektrolytenafwijkingen 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.

Kytril is in wezen 'natriumvrij' omdat het minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (3 mg) bevat.

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) en 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 serotonine syndroom 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 bijwerkingen is afgeleid uit klinische studies en post-marketinggegevens die verband houden met Kytril en andere 5-HT₃-antagonisten.

Frequentiecategorieën 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: $< 1/10.000$

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>	Serotoninesyndroom (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	QT-verlenging
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Constipatie
<i>Vaak</i>	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Toename in levertransaminases*
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Soms	Huiduitslag
------	-------------

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

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 injectie, dient symptomatische behandeling te worden gegeven. Doses tot 38,5 mg granisetron 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 misselijkheidssremmende middelen, serotonine- (5-HT₃-) antagonisten.
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 sympatische invoer vanuit 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-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 chemoreceptor trigger zone binnen de *area postrema*.

Werkingsmechanisme

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

Misselijkheid en braken geïnduceerd door chemo- en radiotherapie

Er is aangetoond dat granisetron, intraveneus toegediend, misselijkheid en braken geassocieerd met chemotherapie voor de behandeling van kanker bij volwassenen en kinderen met een leeftijd van 2 tot 16 jaar voorkomt.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Er is aangetoond dat granisetron, intraveneus 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)

Pediatrisch gebruik

Klinische toepassing van granisetron werd gemeld door Candiotti et al. Een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroepstudie waarbij 157 kinderen van 2 tot 16 jaar werden geëvalueerd die een electieve operatie ondergingen.

Complete controle van postoperatieve misselijkheid en braken werd waargenomen bij de meeste patiënten gedurende de eerste 2 uur na operatie.

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.

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 patiënten.

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).

Oudere personen

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

Pediatrische patiënten

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis bij kinderen was de farmacokinetiek vergelijkbaar met die bij volwassenen wanneer de toepasselijke parameters (distributievolume, totale plasmaklaring) genormaliseerd werden voor lichaamsgewicht.

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

natriumchloride, citroenzuurmonohydraat, zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Andere geneesmiddelen

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Interactieproblemen

Dit product mag alleen worden verdund in glazen flessen en/of spuiten van polypropyleen.

De hiervoor beschreven mengingen blijven stabiel gedurende 24 uren.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Microbiologisch gezien moet het verdunde product direct worden gebruikt. Zoniet zijn de bewaartijden en condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 h bij 2-8°C, tenzij verdunning plaatsvond onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Zie ook rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing voor injectie wordt primair verpakt in standaard kleurloze glazen ampullen met een nominaal volume van 3 ml.

Elke verpakking bevat 1 of 5 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van de verdunning

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Voor gebruik verdunnen.

Het product moet worden verdund voordat het wordt toegediend als injectie of infusie.

Volwassen patiënten: De juiste dosis wordt verdund tot een totaal volume van 5 tot 15 ml (voor langzame intraveneuze injectie) of tot 20 tot 50 ml (voor intraveneuze infusie) met één van de volgende oplossingen: 0,9% natriumchloride B.P., 0,18% natriumchloride en 4% dextrose B.P., 5% dextrose, Hartmann's oplossing 1,85%, natriumlactaat en 10% mannitol.

Pediatrische patiënten: De juiste dosis wordt verdund (zoals voor volwassenen) tot een totaal volume van 10 tot 30 ml.

De verdunde oplossing is stabiel gedurende minimum 24 uur indien bewaard bij kamertemperatuur in één van de aanbevolen verdunningen.

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

BE159512

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

30/10/1992 - 27/10/2003

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>.