

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Kytril 2 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg granisetrona (v obliki granisetronijevega klorida).

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 138,76 mg laktoze monohidrata.  
Natrijev karboksimetilškrob

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele do skoraj bele, trikotne bikonveksne tablete z odtisnjeno oznako K2 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Kytril filmsko obložene tablete so pri odraslih indicirane za preprečevanje in zdravljenje akutne slabosti in bruhanja, ki sta posledici zdravljenja s kemoterapijo in radioterapijo.

Kytril filmsko obložene tablete so pri odraslih indicirane za preprečevanje zapoznele slabosti in bruhanja, ki sta posledici zdravljenja s kemoterapijo in radioterapijo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

1 mg dvakrat na dan ali 2 mg enkrat na dan, do enega tedna po končani radioterapiji ali zdravljenju s kemoterapijo. Prvi odmerek zdravila Kytril je treba zaužiti eno uro pred začetkom zdravljenja. Deksametazon je bil sočasno uporabljen v odmerku do 20 mg enkrat na dan.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost granisetron tablet pri otrocih še nista bili dokazani.  
Podatki niso na voljo.

#### *Starejši in bolniki z ledvično okvaro*

Posebna previdnost za uporabo pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna.

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Do sedaj ni dokazov o povečani pojavnosti neželenih dogodkov pri bolnikih z boleznijo jeter. Na podlagi njegove kinetike in ker prilagajanje odmerka ni potrebno, se mora pri tej skupini bolnikov granisetron uporabljati z zmerno previdnostjo.

## Način uporabe

Tablete se morajo pogoltniti cele z vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnike, ki imajo znake subakutne črevesne zapore, je treba med jemanjem granisetrona skrbno nadzorovati, ker lahko zmanjša motiliteto spodnjega dela črevesja.

Tako kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT<sub>3</sub> so tudi pri granisetronu poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala. Pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi aritmijami ali motnjami srčnega prevajanja lahko to privede do kliničnih posledic. Zato je pri bolnikih s sočasnimi boleznimi srca, na kardiotskični kemoterapiji in/ali s sočasnimi nenavadnimi vrednostmi elektrolitov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o navzkrižni preobčutljivosti na antagoniste tipa 5-HT<sub>3</sub> (kot sta dolasetron, ondansetron).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšano aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pri uporabi antagonistov tipa 5-HT<sub>3</sub> so poročali o serotoninem sindromu. Ta se je pojavil pri njihovi samostojni uporabi, predvsem pa v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)). Zaradi možnega pojava simptomov, podobnih serotoninem sindromu, se svetuje ustrezno opazovanje bolnikov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1mmol (23 mg) natrija na odmerek (2 mg), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### Pediatrična populacija

Ni dovolj kliničnih dokazov, da bi se uporaba teh tablet priporočala za otroke.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Tako kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT<sub>3</sub> so tudi pri granisetronu poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala. Pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z zdravili, ki podaljšajo interval QT in/ali so aritmogena, lahko privede do kliničnih posledic (glejte poglavje 4.4).

V študijah pri zdravih osebah ni bilo dokazov o kakršnem koli medsebojnem delovanju med granisetronom in benzodiazepini (lorazepam), nevroleptiki (haloperidol) ali antiulkusnimi zdravili (cimetidin). Dodatno med granisetronom in emetogenimi kemoterapevtiki za zdravljenje raka ni bilo interakcij.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja pri anesteziranih bolnikih niso izvedli.

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI): pri sočasni uporabi antagonistov tipa 5-HT<sub>3</sub> in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI in SNRI) so poročali o serotoninem sindromu (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi granisetrona pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi granisetrona med nosečnostjo bolje izogibati.

### Dojenje

Ni znano, če se granisetron ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov se med zdravljenjem z zdravilom Kytril dojenje ne sme svetovati.

### Plodnost

Granisetron ni imel škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja in plodnost pri podganah.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Kytril nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka pri zdravilu Kytril sta glavobol in zaprtje, ki pa sta lahko prehodna. Pri zdravilu Kytril so poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Neželeni učinki v tabelarični obliki

Spodnja preglednica vsebuje seznam neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj in podatke iz obdobja trženja, ki so povezani z zdravilom Kytril in drugimi antagonisti tipa 5-HT<sub>3</sub>.

Razvrstitve pogostnosti so naslednje:

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$ ;

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $\leq 1/10$ ;

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ;

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ;

Zelo redki:  $< 1/10.000$

<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
<i>Občasni</i>	preobčutljivostne reakcije, kot sta anafilaksija, koprivnica
<b>Psihiatrične motnje</b>	
<i>Pogosti</i>	nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	glavobol
<i>Občasni</i>	ekstrapiramidne reakcije
<i>Občasni</i>	serotoninski sindrom (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5)
<b>Srčne bolezni</b>	
<i>Občasni</i>	podaljšanje QT intervala
<b>Bolezni prebavil</b>	
<i>Zelo pogosti</i>	zaprtje
<i>Pogosti</i>	driska
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
<i>Pogosti</i>	zvišanje jetrnih transaminaz*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
<i>Občasni</i>	kožni izpuščaj

\* Pojavili so se podobno pogosto kot pri bolnikih s primerjalnim zdravljenjem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tako kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT<sub>3</sub> so pri granisetronu poročali o EKG spremembah, vključno s podaljšanjem QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kot pri drugih antagonistih tipa 5-HT<sub>3</sub> so pri sočasni uporabi zdravila Kytril in drugih serotoninergičnih zdravil poročali o primerih serotoninskega sindroma (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno disfunkcijo in živčno-mišičnimi nepravilnostmi) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za zdravilo Kytril ni. V primeru prevelikega odmerjanja s tabletami je potrebno simptomatsko zdravljenje. Pri odmerkih do 38,5 mg zdravila Kytril, danih kot enkratna injekcija, so poročali o blagem glavobolu, o drugih posledicah pa niso poročali.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5HT<sub>3</sub>).  
Oznaka ATC: A04AA02

#### Nevrološki mehanizem, s serotoninom povzročena slabost in bruhanje

Serotonin je glavni nevrottransmitter, odgovoren za bruhanje po kemo- ali radioterapiji. Receptorji 5-HT<sub>3</sub> se nahajajo na treh mestih: na koncu vagusnega živca v gastrointestinalnem traktu in v sprožilnem področju za kemoreceptorje, ki se nahaja v *area postrema* in v *nucleus tractus solidariusu* centra za bruhanje v možganskem deblu. Sprožilna področja za kemoreceptorje se nahajajo v zadnjem delu četrtega prekata (*area postrema*). Tej strukturi manjka učinkovita krvno-možganska pregrada in bo zato zaznala emetično snov v sistemskem obtoku in cerebrospinalni tekočini. Center za bruhanje se nahaja v spodnjem delu možganskega debla. Večino informacij prejme iz sprožilnega področja za kemoreceptorje, iz črevesja pa vagusne in simpatične informacije.

Po izpostavitvi sevanju ali citotoksičnim snovem se serotonin (5-HT) sprosti iz enterokromafinskih celic sluznice tankega črevesja, ki so poleg vagusnih aferentnih nevronov, kjer se nahajajo receptorji 5-HT<sub>3</sub>. Sproščeni serotonin aktivira nevrone vagusnega živca preko receptorjev 5-HT<sub>3</sub>, kar obvezno vodi v močan emetični odgovor preko sprožilnega področja za kemoreceptor v *area postrema*.

#### Mehanizem delovanja

Granisetron je močan antiemetik in visoko selektiven antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT<sub>3</sub>) receptorjev. Študije vezave z radioligandi so pokazale zanemarljivo afiniteto granisetrona za druge tipe receptorjev, vključno s 5-HT receptorji in za dopaminska vezavna mesta D<sub>2</sub>.

#### S kemoterapijo in radioterapijo inducirana slabost in bruhanje

Za granisetron, dan peroralno, je bilo dokazano, da prepreči slabost in bruhanje, ki sta posledici zdravljenja raka s kemoterapijo pri odraslih.

#### Pooperativna slabost in bruhanje

Za granisetron, dan peroralno, je bila dokazana učinkovitost pri preprečevanju in zdravljenju pooperativne slabosti in bruhanja pri odraslih.

#### Farmakološke lastnosti granisetrona

Poročali so o medsebojnem delovanju z nevrotropnimi in drugimi učinkovinami preko aktivacije citokroma P450 (glejte poglavje 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da granisetron ne spremeni aktivnosti citokroma P 450 poddružine 3A4 (vpletenega v presnovo nekaterih glavnih narkotičnih snovi). Čeprav so *in vitro* dokazali, da ketokonazol zavira oksidacijo aromatskega obroča granisetrona, smatrajo, da te spremembe niso klinično pomembne.

Čeprav so pri antagonistih receptorjev tipa 5-HT<sub>3</sub> opazili podaljšanje QT intervala (glejte poglavje 4.4), je ta učinek takšnega pojava in razsežnosti, da ni klinično pomemben pri zdravih osebah. Kljub temu se priporoča spremljanje EKG in kliničnih nepravilnosti pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo QT interval (glejte poglavje 4.5).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika do 2,5-kratnega priporočenega odmerka pri odraslih, danega peroralno, je linearna. Iz obširnega programa določanja odmerka je razvidno, da antiemetični učinek ni neposredno povezan z danim odmerkom ali koncentracijo granisetrona v plazmi.

Štirikratno povečanje začetnega profilaktičnega odmerka granisetrona ni vplivalo na obseg bolnikovega odziva na zdravljenje ali na trajanje nadzora simptomov.

### Absorpcija

Granisetron se hitro in popolnoma absorbira, vendar je pri peroralnem zaužitju zaradi presnove prvega prehoda biološka uporabnost zmanjšana na 60 %. Hrana v splošnem ne vpliva na peroralno biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Granisetron se porazdeljuje v velikem obsegu, srednji volumen porazdelitve je približno 3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 65 %.

### Biotransformacija

Granisetron se primarno presnavlja v jetrih z oksidacijo, ki ji sledi konjugacija. Glavne spojine so 7-hidroksi granisetron in njegov sulfat ter konjugat glukuronida. Čeprav so opazili antiemetične lastnosti 7-hidroksi granisetrona in indazolin N-demetil granisetrona, je malo verjetno, da značilno prispevata k farmakološkem delovanju granisetrona pri človeku. V poskusih *in vitro* na jetrnih mikrosomih je ketokonazol zaviral glavno pot presnove granisetrona, kar nakazuje na presnovo, posredovano s citokromom P 450 poddružine 3A (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Izločanje v glavnem poteka prek jetrne presnove. S sečem se v povprečju izloči 12 % odmerka v nespremenjeni obliki, 47 % odmerka pa v obliki presnovkov. Preostanek odmerka se izloči v obliki presnovkov z blatom. Srednji razpolovni čas v plazmi bolnikov po peroralnem ali intravenskem dajanju je približno 9 ur, vendar se med posameznimi bolniki zelo razlikuje.

### Farmakokinetika pri posebnih populacijah

#### Ledvična odpoved

Pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo so po enkratnem intravenskem odmerku farmakokinetični parametri večinoma podobni kot pri zdravih osebah.

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro, zaradi prisotnosti neoplazije jeter, je celokupni plazemski očistek intravenskega odmerka približno za polovico manjši v primerjavi z bolniki brez jetrne okvare. Kljub tej spremembi prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Uporaba teh tablet pri otrocih ni priporočljiva.

Starejši bolniki

Po enkratnem intravenskem odmerku so bili farmakokinetični parametri pri starejših osebah v podobnih mejah kot pri odraslih osebah.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Študije kancerogenosti niso pokazale nobenih posebnih tveganj za ljudi, kadar se uporablja v priporočenih odmerkih za človeka. Vendar, če ga dajemo v večjih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju, tveganja za kancerogenost ni mogoče izključiti.

Študija na kloniranih človeških ionskih kanalčkih srca je pokazala, da lahko granisetron vpliva na repolarizacijo srca z zaviranjem kalijevih kanalčkov HERG. Za granisetron je bilo dokazano, da zavira tako natrijeve kot kalijeve kanalčke, kar potencialno vpliva na depolarizacijo in repolarizacijo s podaljšanjem intervalov PR, QRS in QT. Ti podatki pomagajo razjasniti molekularni mehanizem, preko katerega se pojavijo nekatere EKG spremembe (zlasti podaljšanje QT in QRS), povezane s to skupino zdravil. Vendar pa sprememb srčne frekvence, krvnega tlaka ali v zapisu EKG ni. Če se spremembe pojavijo, ponavadi niso klinično značilne.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
natrijev karboksimetilškrob  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

*Filmska obloga:*

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.



## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozorni PVC pretisni omoti, zaprti z aluminijasto folijo, vsebujejo 1, 5 ali 10 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/02/00864/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 05. 2002  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 04. 2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31.07.2020