

**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kytril en verwante namen (zie bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten  
Kytril en verwante namen (zie bijlage I) 2 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 2.1 Algemene beschrijving

### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

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

#### *Hulpstoffen:*

Iedere tablet bevat 69,38 mg lactosemonohydraat.

Iedere tablet bevat 138,76 mg lactosemonohydraat.

Voor een 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.

De tabletten zijn witte tot bijna witte driehoekige biconvexe tabletten waarin aan één zijde van de tablet K2 is ingedrukt.

## 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 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 granisetrontabletten bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Oudere patiënten en patiënten met een verminderde nierfunctie*

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

#### *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 het werkzame bestanddeel of voor (één van) de 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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron) is gemeld.

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

#### *Pediatrijsche 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-HT<sub>3</sub>-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.

#### **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 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-HT<sub>3</sub>-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:  $< 1/10.000$

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	Overgevoeligheidsreacties bijv. anafylaxie, urticaria
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	Slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn
<i>Soms</i>	Extrapiramidale reacties
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	QT-verlenging
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Constipatie
<i>Vaak</i>	Diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Verhoogde levertransaminases*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	Huiduitslag

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

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zoals met andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten, zijn afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, gemeld met granisetron (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum voor Kytril. In geval van overdosering met de tabletten, dient symptomatische behandeling te 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-HT<sub>3</sub>-) 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-HT<sub>3</sub>-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 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 chemoreceptortriggerzone binnen de *area postrema*.

#### Werkingsmechanisme

Granisetron is een sterk anti-emeticum en uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine-(5-HT<sub>3</sub>-) receptoren. Radioligandbindingstudies hebben aangetoond dat granisetron verwaarloosbare affiniteit heeft voor andere types receptoren, waaronder 5-HT- en dopamine D<sub>2</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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 gevuld 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 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).

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

[nationaal te implementeren]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

[nationaal te implementeren]

### **6.3 Houdbaarheid**

[nationaal te implementeren]

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

[nationaal te implementeren]

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking - [nationaal te implementeren]

### **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**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]



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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kytril en verwante namen (zie bijlage I) 1 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie bijlage I) 3 mg/3 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie bijlage I) 3 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie bijlage I) 3 mg/5 ml oplossing voor injectie  
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is granisetron.

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

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

Iedere ml oplossing voor injectie bevat 3 mg granisetron (als hydrochloride).

Iedere ml oplossing voor injectie bevat 0,6 mg granisetron (als hydrochloride).

Voor een 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 dient, of middels een langzame intraveneuze injectie of middels een verdunde intraveneuze infusie, 5 minuten voor de start van chemotherapie te 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 dient, of middels een langzame intraveneuze injectie of middels een verdunde intraveneuze infusie, in 5 minuten te 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 adrenocorticosteroid*

De werkzaamheid van parenterale granisetron kan worden versterkt door een additionele intraveneuze dosis van een adrenocorticosteroid, 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) dient te 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 dient middels een langzame intraveneuze injectie te 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 Ouderen en verminderde nierfunctie*

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist voor oudere patiënten of patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

### *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 infusievloeistof en toegediend in 5 minuten.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de 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-HT<sub>3</sub>-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 elektrolytenafwijkingen hebben (zie rubriek 4.5)

Kruisgevoeligheid tussen 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten (bijv. dolasetron, ondansetron) is gemeld.

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

Zoals met andere 5-HT<sub>3</sub>-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.

#### **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**

Van Kytril wordt niet verwacht dat het de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zal verminderen.

#### **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-HT<sub>3</sub>-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:  $< 1/10.000$

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	Overgevoeligheidsreacties bijv. anafylaxie, urticaria
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	Slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn
<i>Soms</i>	Extrapiramidale reacties
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	QT-verlenging
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Constipatie
<i>Vaak</i>	Diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Toename in levertransaminases*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Soms</i>	Huiduitslag

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zoals met andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten, zijn afwijkingen op het ECG, waaronder QT-verlenging, gemeld met granisetron (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### **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 misselijkheidsremmende middelen, serotonine-(5-HT<sub>3</sub>-) antagonisten.

ATC-code: A04AA02

#### Neurologische mechanismen, serotonine-gemedieerde misselijkheid en braken

Serotonine is de voornaamste neurotransmitter die verantwoordelijk is voor braken na chemo- of radiotherapie. De 5-HT<sub>3</sub>-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 enterochromaffiene 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*.

### Werkingsmechanisme

Granisetron is een sterk anti-emeticum en uiterst selectieve antagonist van 5-hydroxytryptamine-(5HT<sub>3</sub>-) receptoren. Radioligandbindingstudies hebben aangetoond dat granisetron verwaarloosbare affiniteit heeft voor andere type receptoren, waaronder 5-HT- en dopamine D<sub>2</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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.

## 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 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 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 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 patiënten*

Bij oudere proefpersonen waren, na een enkelvoudige intraveneuze dosis, farmacokinetische parameters binnen het bereik zoals gevonden voor niet-oudere proefpersonen.

### *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 worden 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**

[nationaal te implementeren]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

[nationaal te implementeren]

### **6.3 Houdbaarheid**

[nationaal te implementeren]

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **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 1 ml of 3 ml.

[nationaal te implementeren]

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 2 mg filmomhulde tabletten  
[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

granisetron

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Iedere filmomhulde tablet bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride)  
Iedere filmomhulde tablet bevat 2 mg granisetron (als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Lactosemonohydraat.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN  
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 1 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/3 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/5 ml oplossing voor injectie  
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

granisetron

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

Iedere ml oplossing voor injectie bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride)  
Iedere ml oplossing voor injectie bevat 1 mg granisetron (als hydrochloride)  
Iedere ml oplossing voor injectie bevat 3 mg granisetron (als hydrochloride)  
Iedere ml oplossing voor injectie bevat 0,6 mg granisetron (als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
[nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Voor gebruik de bijsluiter lezen  
Intraveneuze toediening.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN  
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 2 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

granisetron

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**AMPULLEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 1 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/3 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/5 ml oplossing voor injectie  
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

granisetron  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

[nationaal te implementeren]

**6. OVERIGE**

## **BIJSLUITER**



## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 2 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

granisetron

### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

## 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Kytril bevat een geneesmiddel dat granisetron heet. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die '5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten' of 'anti-emetica' worden genoemd. Deze tabletten zijn alleen bestemd voor gebruik door volwassenen.

Kytril wordt gebruikt voor de preventie of de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door andere medische behandelingen zoals chemotherapie en/of bestraling voor het behandelen van kanker.

## 2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u deze tabletten gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u deze tabletten gebruikt:

- Wanneer u problemen heeft met uw ontlasting door een verstopping van uw darmen.
- Wanneer u hartproblemen heeft, wordt behandeld voor kanker met een geneesmiddel waarvan het bekend is dat het uw hart kan beschadigen of als u problemen heeft met de hoeveelheid zouten in uw lichaam, zoals kalium, natrium of calcium (elektrolytenafwijkingen).
- Wanneer u andere '5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten' gebruikt, waaronder dolasetron, ondansetron die net als Kytril worden gebruikt voor de behandeling en de preventie van misselijkheid en braken.

### Kinderen

Kinderen mogen deze tabletten niet innemen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Kytril nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is nodig omdat Kytril invloed kan hebben op het werkingsmechanisme van sommige geneesmiddelen. Dit is nodig omdat Kytril de werking van bepaalde geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige geneesmiddelen de werking van deze tabletten beïnvloeden.

Vertel het met name aan uw arts, verpleegkundige of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, andere '5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten', waaronder dolasetron ondansetron (zie "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?" hierboven).
- Fenobarbital, een geneesmiddel voor het behandelen van epilepsie.
- Een geneesmiddel dat ketoconazol heet en dat wordt gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- Het antibioticum erytromycine dat wordt gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag deze tabletten niet gebruiken als u zwanger bent, van plan bent om zwanger te worden of borstvoeding geeft, behalve als uw arts u dat heeft verteld.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Kytril heeft geen of een verwaarloosbare invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschappen of machines te gebruiken.

### **Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden**

Dit geneesmiddel bevat lactose (een bepaald type suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

De dosering van Kytril is verschillend per patiënt. Deze hangt af van uw leeftijd, gewicht en of u het geneesmiddel krijgt voor het voorkomen of behandelen van misselijkheid en braken. Uw arts zal bepalen welke dosering u krijgt.

### **Preventie van misselijkheid en braken**

Uw eerste dosis Kytril zal gewoonlijk een uur voor uw bestraling of chemotherapie worden gegeven. De dosis zal één of twee 1 mg tabletten zijn of één 2 mg tablet eenmaal per dag gedurende maximaal een week na uw bestraling of chemotherapie.

### **Behandeling van misselijkheid en braken**

De dosis zal gewoonlijk één of twee 1 mg tabletten of één 2 mg tablet eenmaal daags zijn, maar uw arts kan beslissen om uw dosis te verhogen tot maximaal negen 1 mg tabletten per dag.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u denkt dat u te veel van deze tabletten heeft ingenomen, praat hier dan over met uw dokter of verpleegkundige. De symptomen van overdosering zijn onder meer milde hoofdpijn. U zal behandeld worden afhankelijk van uw symptomen.

## **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u denkt dat u vergeten bent om dit middel in te nemen, praat hier dan over met uw dokter of verpleegkundige.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

## **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het nemen van uw geneesmiddelen voor de behandeling is afgerond. Als u toch stopt met het nemen van uw medicijnen, kunnen de symptomen terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan Kytril bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u onderstaande problemen ervaart, moet u direct contact opnemen met uw arts:

- allergische reacties (anafylaxie). De tekenen kunnen zijn zwelling van de keel, het gezicht, de lippen en de mond, moeite met ademen of slikken.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van dit geneesmiddel zijn:

Zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten

- hoofdpijn
- verstopping (obstipatie). Uw arts zal uw conditie controleren

Vaak: komt voor bij 1 tot 10 op de 100 patiënten

- problemen met slapen (slapeloosheid)
- veranderingen in de manier waarop uw lever werkt, wat wordt gezien door middel van bloedtesten
- diarree

Soms: komt voor bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten

- huiduitslag, een allergische huidreactie of "netelroos" (urticaria). De tekenen zijn o.a. rode, verdikte, jeukende bultjes
- veranderingen in de hartslag (hartritme) en veranderingen die gezien worden op het ECG (elektrische registratie van de hartslag)
- abnormale onvrijwillige bewegingen, zoals schudden, stijve spieren en spiersamentrekkingen

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

[nationaal te implementeren]

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is granisetron.

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

De andere stoffen in dit middel zijn:

[nationaal te implementeren]

#### **Hoe ziet Kytril eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Blisterverpakking - [nationaal te implementeren]

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

#### **Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

Oostenrijk, België, Bulgarije, Tsjechië, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk: Kytril

Duitsland: Kevatril

#### **Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 1 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/3 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/1 ml oplossing voor injectie  
Kytril en verwante namen (zie Bijlage I) 3 mg/5 ml oplossing voor injectie  
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

granisetron

### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

## 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Kytril bevat een geneesmiddel dat granisetron heet. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die '5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten' of 'anti-emetica' worden genoemd.

Kytril wordt gebruikt voor de preventie of de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door andere medische behandelingen zoals chemotherapie en/of bestraling voor het behandelen van kanker, of door een operatie.

De oplossing voor injectie is bestemd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar.

## 2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

Als u hier niet zeker van bent, praat hier dan over met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u de injectie krijgt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u de injectie krijgt:

- Wanneer u problemen heeft met uw ontlasting door een verstopping van uw darmen.
- Wanneer u hartproblemen heeft, wordt behandeld voor kanker met een geneesmiddel waarvan het bekend is dat het uw hart kan beschadigen of als u problemen heeft met de hoeveelheid zouten in uw lichaam, zoals kalium, natrium of calcium (elektrolytenafwijkingen).
- Wanneer u andere '5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten' gebruikt, waaronder dolasetron, ondansetron die net als Kytril worden gebruikt voor de behandeling en de preventie van misselijkheid en braken.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kytril nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen

voorschrift voor nodig heeft. Dit is nodig omdat Kytril de werking van bepaalde geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige geneesmiddelen de werking van deze injectie beïnvloeden

Vertel het met name aan uw arts, verpleegkundige of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, andere '5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten', waaronder dolasetron en ondansetron (zie "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?" hierboven).
- Fenobarbital, een geneesmiddel voor het behandelen van epilepsie.
- Een geneesmiddel dat ketoconazol heet en dat wordt gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties.
- Het antibioticum erytromycine dat wordt gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag deze injectie niet krijgen als u zwanger bent, van plan bent om zwanger te worden of borstvoeding geeft, behalve als uw arts u dat heeft verteld.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Van Kytril is het niet waarschijnlijk dat het invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschappen of machines te gebruiken.

## **3. HOE WORDT DIT MIDDEL GEGEVEN?**

De injectie wordt aan u gegeven door een dokter of een verpleegkundige. De dosering van Kytril is verschillend per patiënt. Deze hangt af van uw leeftijd, gewicht en of u het geneesmiddel krijgt voor het voorkomen of behandelen van misselijkheid en braken. Uw arts zal bepalen hoeveel u krijgt.

Kytril kan als injectie in de aderen (intraveneus) worden gegeven.

### **Preventie van misselijkheid en braken na bestraling of chemotherapie**

Uw injectie zal voorafgaand aan uw bestraling of chemotherapie worden gegeven. De injectie in uw ader zal tussen 30 seconden en 5 minuten duren en de dosis zal gewoonlijk tussen 1 mg en 3 mg liggen. Het geneesmiddel kan worden verdund voor het wordt geïnjecteerd.

### **Behandeling van misselijkheid en braken na bestraling of chemotherapie**

De injectie zal ongeveer tussen 30 seconden en 5 minuten duren en de dosis zal gewoonlijk tussen 1 mg en 3 mg liggen. Het geneesmiddel kan worden opgelost voor het in uw ader wordt geïnjecteerd. U kunt na de eerste dosis meerdere injecties ontvangen om de misselijkheid of het braken te stoppen. Er zal minstens 10 minuten tussen iedere injectie zitten. De maximale dosis Kytril die u zal ontvangen is 9 mg per dag.

### **Combinatie met steroïden**

Het effect van de injectie kan versterkt worden door toevoeging van geneesmiddelen die adrenocorticosteroïden worden genoemd. Het steroïd zal als een dosis van tussen 8 en 20 mg dexamethason worden gegeven vóór uw bestraling of chemotherapie, of als 250 mg methylprednisolon, wat zowel voor als na uw bestraling of chemotherapie zal worden gegeven.

### **Gebruik bij kinderen voor de preventie of behandeling van misselijkheid en braken na bestraling of chemotherapie**

Bij kinderen worden de injecties met Kytril in de aderen gegeven zoals hierboven beschreven, waarbij de dosis afhankelijk is van het gewicht van het kind. De injecties worden verdund en gegeven vóór bestraling of chemotherapie, en zullen 5 minuten duren. Kinderen krijgen maximaal 2 doses per dag, met minstens 10 minuten ertussen.

## **Behandeling van misselijkheid en braken na een operatie**

De injectie in uw ader zal tussen 30 seconden en 5 minuten duren en de dosis zal gewoonlijk 1 mg zijn. De maximale hoeveelheid Kytril die u krijgt is 3 mg per dag.

## **Gebruik bij kinderen voor de preventie of behandeling van misselijkheid en braken na een operatie**

Kinderen mogen deze injectie niet krijgen om misselijkheid en braken te behandelen na een operatie.

### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Omdat de injectie door een dokter of verpleegkundige wordt gegeven, is het niet waarschijnlijk dat u te veel van dit middel krijgt. Als u echter ongerust bent, praat hier dan over met uw dokter of verpleegkundige. De symptomen van overdosering zijn onder meer milde hoofdpijn. U zal behandeld worden afhankelijk van uw symptomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan Kytril bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u onderstaande problemen ervaart, moet u direct contact opnemen met uw arts:

- allergische reacties (anafylaxie). De tekenen kunnen zijn zwelling van de keel, het gezicht, de lippen en mond, moeite met ademen of slikken.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van dit geneesmiddel zijn:

Zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten

- hoofdpijn
- verstopping (obstipatie). Uw arts zal uw conditie controleren

Vaak: komt voor bij 1 tot 10 op de 100 patiënten

- problemen met slapen (slapeloosheid)
- veranderingen in de manier waarop uw lever werkt, wat wordt gezien door middel van bloedtesten
- diarree

Soms: komt voor bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten

- huiduitslag, een allergische huidreactie of "netelroos" (urticaria). De tekenen zijn o.a. rode, verdikte, jeukende bultjes
- veranderingen in de hartslag (hartritme) en veranderingen die gezien worden op het ECG (elektrische registratie van de hartslag)
- abnormale onvrijwillige bewegingen, zoals schudden, stijve spieren en spiersamentrekkingen

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en/of de ampul na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

Het werkzame bestanddeel is granisetron.

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

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

Iedere ml oplossing voor injectie bevat 3 mg granisetron (als hydrochloride).

Iedere ml oplossing voor injectie bevat 0,6 mg granisetron (als hydrochloride).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, water voor injectie, citroenzuurmonohydraat, zoutzuur en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH (zuurheid).

[nationaal te implementeren]

### Hoe ziet Kytril eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ampullen - [nationaal te implementeren]

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

### Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk, België, Bulgarije, Tsjechië, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk: Kytril

Duitsland: Kevatril

### Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van