

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1 mg, comprimé pelliculé
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 2 mg, comprimé pelliculé
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de chlorhydrate de granisétron.
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de chlorhydrate de granisétron.

Excipients :

Chaque comprimé contient 69,38 mg de lactose monohydraté
Chaque comprimé contient 138,76 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés sont biconvexes triangulaires blancs à sensiblement blancs, avec sur une face le logo K1.

Les comprimés sont biconvexes triangulaires blancs à sensiblement blancs, avec sur une face le logo K2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de Kytril sont indiqués chez l'adulte dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

Les comprimés de Kytril sont indiqués chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1 mg deux fois par jour ou 2 mg une fois par jour jusqu'à une semaine après la radiothérapie ou la chimiothérapie. La première dose de Kytril doit être prise dans l'heure précédant le début du traitement. La dexaméthasone a été utilisée concomitamment à des doses allant jusqu'à 20 mg une fois par jour, par voie orale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité des comprimés de granisétron chez l'enfant n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés et Insuffisants rénaux

Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Insuffisants hépatiques

A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des événements indésirables chez les patients ayant des troubles hépatiques. En se basant sur sa cinétique, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, le granisétron doit être utilisé avec prudence dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le granisétron pouvant diminuer la motricité intestinale, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après son administration.

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques chez les patients souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque préexistants. Il convient donc d'être prudent chez les patients atteints de comorbidités cardiaques, recevant une chimiothérapie cardiotoxique et/ou présentant des troubles électrolytiques concomitants (voir rubrique 4.5).

Des cas de sensibilité croisée entre antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (par exemple, dolasétron, ondansétron) ont été rapportés.

Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients atteints de troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase ou le syndrome de malabsorption du glucose-galactase.

Population pédiatrique

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de ces comprimés chez l'enfant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Cela peut avoir des conséquences cliniques chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments connus pour allonger le QT et/ou arythmogènes (voir rubrique 4.4).

Les études réalisées sur sujets sains n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les benzodiazépines (lorazépam), les neuroleptiques (halopéridol) ou les anti-ulcéreux (cimétidine). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les chimiothérapies anticancéreuses émétisantes.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée chez des patients sous anesthésie.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du granisétron chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le granisétron pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du granisétron ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue à ce jour. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas conseillé au cours du traitement avec Kytril.

Fécondité

Chez le rat, le granisétron n'a pas eu d'effet délétère sur la reproduction ou sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kytril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Kytril sont les céphalées et la constipation pouvant être transitoires. Des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec Kytril (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables suivants a été établi à partir des essais cliniques et des données post-commercialisation concernant Kytril et d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃.

Conventions MedDRA en matière de fréquence :

Très fréquent : $\geq 1/10$;

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$;

Peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Réactions extrapyramidales
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Allongement du QT
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation
Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée

* fréquence similaire chez les patients recevant le traitement comparateur

Description de certains effets indésirables

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT ont été rapportées avec le granisétron (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique au Kytril. En cas de surdosage avec les comprimés, un traitement symptomatique doit être administré. Des doses allant jusqu'à 38,5 mg de Kytril en une injection unique ont été rapportées, provoquant une légère céphalée sans autres séquelles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et Anti-nauséeux, Antagonistes de la Sérotonine (5HT₃)
code ATC : A04AA02

Mécanismes neurologiques, nausées et vomissements induits par la sérotonine

La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable de vomissements secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les récepteurs 5-HT₃ sont localisés dans 3 zones : les terminaisons nerveuses vagues du tractus gastro-intestinal et les chémorécepteurs de la trigger zone (zone gâchette) situés dans l'*area postrema* et le *noyau du tractus solitaire* du centre du vomissement dans le tronc cérébral. La zone gâchette est située dans le plancher du 4ème ventricule (*area postrema*). Cette structure est dépourvue de barrière hémato-encéphalique et détectera les agents émétisants dans la circulation sanguine et le liquide céphalo-rachidien. Le centre du vomissement est situé dans les structures médullaires du tronc cérébral. Il reçoit essentiellement les stimuli de la zone gâchette et un stimulus vagal et sympathique de l'intestin.

Après une exposition à des radiations ou à des substances cytotoxiques, la sérotonine (5-HT) est libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse de l'intestin grêle qui sont adjacentes aux afférences vagues sur lesquelles les récepteurs 5-HT₃ sont situés. La sérotonine libérée active les neurones vagues par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT₃ aboutissant à une réponse émétisante médiée par les récepteurs de la zone gâchette de l'*area postrema*.

Mécanisme d'action

Le granisétron est un anti-émétique puissant et un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Les études avec des ligands radio-marqués ont montré que le granisétron avait une affinité négligeable avec d'autres types de récepteurs, dont les sites de liaison de la 5-HT et de la dopamine D₂.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

Le granisétron administré par voie orale a montré qu'il prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez l'adulte.

Nausées et vomissements post-opératoires

Le granisétron administré par voie orale s'est montré efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte.

Propriétés pharmacologiques du granisétron

Une interaction avec les agents neurotropes et d'autres substances actives, en rapport avec leur activité sur le cytochrome P450, a été rapportée (voir rubrique 4.5).

Des études *in vitro* ont révélé que la sous-famille 3A4 du cytochrome P450 (impliquée dans le métabolisme de quelques-uns des principaux agents narcotiques) n'est pas affectée par le granisétron. Bien qu'il ait été montré que le kétoconazole inhibe le cycle d'oxydation du granisétron *in vitro*, cet effet n'est pas jugé cliniquement significatif.

Bien qu'un allongement du QT ait été observé avec des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (voir rubriques 4.4), cet effet est d'une si faible incidence et amplitude qu'il n'y a pas de traduction clinique chez le sujet normal. Cependant, il est conseillé de surveiller à la fois l'ECG et les anomalies cliniques lorsque les patients sont traités simultanément avec des agents connus pour prolonger l'espace QT (voir rubrique 4.5).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du granisétron administré oralement est linéaire jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez l'adulte. D'après les études de recherche de doses, il est à noter cependant que l'efficacité antiémétique du granisétron n'est pas explicitement corrélée aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques du granisétron.

Une quadruple augmentation de la dose prophylactique initiale de granisétron ne présente pas de différence en terme de proportion de patients répondant au traitement ou de durée de contrôle des symptômes.

Absorption

L'absorption du granisétron est rapide et complète, bien que la biodisponibilité orale soit réduite à environ 60 % à la suite du premier passage hépatique. La biodisponibilité orale n'est généralement pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution

La distribution du granisétron est importante, avec un volume de distribution moyen d'environ 3l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %.

Biotransformation

Le granisétron est essentiellement métabolisé dans le foie par oxydation suivie d'une conjugaison. Les composés principaux sont le 7-OH-granisétron et ses conjugués sulfates et glucuronides. Bien que des propriétés anti-émétiques aient été observées pour le 7-OH-granisétron et le granisétron N-diméthyl indazoline, il est peu probable qu'ils contribuent de manière significative à l'activité pharmacologique du granisétron chez l'adulte. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques ont montré que la principale voie métabolique du granisétron était inhibée par le kétoconazole, suggérant ainsi que son métabolisme est médié par la sous-famille 3A du cytochrome P450 (voir rubrique 4.5).

Élimination

Le granisétron est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. En moyenne 12 % d'une dose administrée se retrouvent sous forme de granisétron inchangé dans les urines, tandis que la proportion de ses métabolites atteint 47 % de la dose. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique moyenne, par voies orale et intraveineuse, est d'environ 9 heures, avec une large variabilité inter-sujets.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques enregistrés après une dose intraveineuse unique sont généralement comparables à ceux observés chez les sujets sains.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique secondaire à un envahissement tumoral, la clairance plasmatique totale d'une dose intraveineuse a été quasiment 50% inférieure à celle de

patients ne présentant pas d'atteinte hépatique. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Ces comprimés ne sont pas recommandés chez l'enfant.

Patients âgés

Chez les patients âgés ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques étaient dans les limites retrouvées chez les patients non âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de génotoxicité. Les études de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme lorsque la dose recommandée chez l'homme est utilisée. Cependant, en cas d'administration de doses supérieures et sur une période prolongée, le risque de carcinogénicité ne peut être exclu. Une étude sur des canaux ioniques de clones cardiaques humains a montré que le granisétron avait le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG. Il a été montré que le granisétron bloquait à la fois les canaux sodiques et potassiques, ce qui potentiellement affecte la dépolarisation et repolarisation par allongement des intervalles PR, QRS et QT. Cette donnée permet de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à cette classe pharmacologique entraînant l'apparition de modifications de l'ECG (en particulier allongement du QT et du QRS). Cependant, il n'y a pas de modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ou du tracé de l'ECG. Si des modifications apparaissent, elles sont en général sans retentissement clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister - [A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 3 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 5 ml, solution injectable
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le granisétron.

Chaque ml de solution injectable contient 1 mg granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque ml de solution injectable contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque ml de solution injectable contient 3 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque ml de solution injectable contient 0,6 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution injectable est une solution liquide claire, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les solutions injectables de Kytril sont indiquées chez l'adulte dans la prévention et le traitement :

- des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie,
- des nausées et vomissements post-opératoires.

Kytril solution injectable est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

Kytril solution injectable est indiqué chez l'enfant âgé de 2 ans et plus dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie

Prévention (nausées aiguës et retardées)

Une dose de 1 à 3 mg (10 à 40 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée soit par voie intraveineuse (IV) lente soit diluée en perfusion IV, 5 minutes avant le début de la chimiothérapie. La solution doit être diluée à 5 ml par mg.

Traitement (nausées aiguës)

Une dose de 1 à 3 mg (10 à 40 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée soit par injection IV lente, soit diluée en perfusion IV sur 5 minutes. La solution doit être diluée à 5 ml par mg. Des doses d'entretien ultérieures de Kytril solution injectable peuvent être administrées en respectant un intervalle d'au moins 10 minutes entre chacune d'elles. La dose maximale ne doit pas dépasser 9 mg par 24 heures.

Association avec les corticostéroïdes

L'efficacité du granisétron par voie parentérale peut être augmentée par l'administration intraveineuse d'une dose de corticostéroïde, par exemple 8 à 20 mg de dexaméthasone avant le

début du traitement cytostatique ou 250 mg de méthylprednisolone avant le début et peu après la fin de la chimiothérapie.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kytril solution injectable chez l'enfant âgé de 2 ans et plus ont été bien établies dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie. Une dose de 10 à 40 µg/kg de poids corporel (jusqu'à 3 mg), diluée dans 10 à 30 ml de soluté pour perfusion, doit être administrée par perfusion IV sur 5 minutes, avant le début de la chimiothérapie. Une dose supplémentaire peut être administrée dans les 24 heures, si nécessaire. Cette dose additionnelle ne doit pas être administrée dans les 10 minutes après la perfusion initiale.

Nausées et vomissements post-opératoires

Une dose de 1 mg (10 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée par injection IV lente. La dose maximale de Kytril ne doit pas dépasser 3 mg par 24 heures.

Pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires, l'administration doit être terminée avant l'initiation de l'anesthésie.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de la solution injectable chez l'enfant dans la prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires.

Populations spéciales :

Patients âgés et Insuffisants rénaux

Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Insuffisants hépatiques

A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des événements indésirables chez les patients ayant des troubles hépatiques. En se basant sur sa cinétique, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, Kytril doit être utilisé avec prudence dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Cette administration peut être réalisée par injection IV lente (sur 30 secondes) soit par perfusion IV sur 5 minutes, diluée dans 20 à 50 ml de soluté pour perfusion.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le granisétron pouvant diminuer la motricité intestinale les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après son administration.

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec granisétron. Ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques chez les patients souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque préexistants. Il convient donc d'être prudent chez les patients atteints de comorbidités cardiaques, recevant une chimiothérapie cardiotoxique et/ou présentant des troubles électrolytiques concomitants (voir rubrique 4.5).

Des cas de sensibilité croisée entre antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (par exemple, dolasetron, ondansétron) ont été rapportés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Cela peut avoir des conséquences cliniques chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments connus pour allonger le QT et/ou arythmogènes, (voir rubrique 4.4).

Les études réalisées sur sujets sains n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les benzodiazépines (lorazépam), les neuroleptiques (halopéridol) ou les anti-ulcéreux (cimétidine). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les chimiothérapies anticancéreuses émétisantes.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée chez des patients sous anesthésie.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du granisétron chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le granisétron pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du granisétron ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue à ce jour. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas conseillé au cours du traitement avec Kytril.

Fécondité

Chez le rat, le granisétron n'a pas eu d'effet délétère sur la reproduction ou sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kytril ne devrait pas altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Kytril sont les céphalées et la constipation pouvant être transitoires. Des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec Kytril (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Résumé récapitulatif des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables suivant a été établi à partir des essais cliniques et des données post-commercialisation concernant Kytril et d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃.

Conventions MedDRA en matière de fréquence :

Très fréquent : $\geq 1 / 10$;

Fréquent : $\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$;

Peu fréquent : $\geq 1 / 1000$ à $< 1 / 100$

Rare : ($\geq 1 / 10000$ à $< 1 / 1000$)

Très rare : ($< 1 / 10000$)

Affections du système immunitaire	
<i>Peu fréquent</i>	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent</i>	Insomnie

Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent</i>	Céphalées
<i>Peu fréquent</i>	Réactions extrapyramidales
Affections cardiaques	
<i>Peu fréquent</i>	Allongement du QT
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent</i>	Constipation
<i>Fréquent</i>	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	
<i>Fréquent</i>	Augmentation des transaminases hépatiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée

* fréquence similaire chez les patients recevant le traitement comparateur

Description de certains effets indésirables

Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT ont été rapportées avec le granisétron (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique au Kytril. En cas de surdosage avec l'injection, un traitement symptomatique doit être administré. Des doses allant jusqu'à 38,5 mg de Kytril en une injection unique ont été rapportées, provoquant qu'une légère céphalée sans autres séquelles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et Anti-nauséux, Antagonistes de la Sérotonine (5HT₃)
code ATC : A04AA02

Mécanismes neurologiques, nausées et vomissements induits par la sérotonine

La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable de vomissements secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les récepteurs 5-HT₃ sont localisés dans 3 zones : les terminaisons nerveuses vagales du tractus gastro-intestinal et les chémorécepteurs de la trigger zone (zone gâchette) situés dans l'*area postrema* et le *noyau du tractus solitaire* du centre du vomissement dans le tronc cérébral. La zone gâchette est située dans le plancher du 4ème ventricule (*area postrema*). Cette structure est dépourvue de barrière hémato-encéphalique et détectera les agents émetteurs dans la circulation sanguine et le liquide céphalo-rachidien. Le centre du vomissement est situé dans les structures médullaires du tronc cérébral. Il reçoit essentiellement les stimuli de la zone gâchette et un stimulus vagal et sympathique de l'intestin.

Après une exposition à des radiations ou à des substances cytotoxiques, la sérotonine (5-HT) est libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse de l'intestin grêle qui sont adjacentes aux afférences vagales sur lesquelles les récepteurs 5-HT₃ sont situés. La sérotonine libérée active les neurones vagues par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT₃ aboutissant à une réponse émétisante médiée par les récepteurs de la zone gâchette de l'*area postrema*.

Mécanisme d'action

Le granisétron est un anti-émétique puissant et un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Les études avec des ligands radio-marqués ont montré que le granisétron avait une affinité négligeable avec d'autres types de récepteurs, dont les sites de liaison de la 5-HT et de la dopamine D₂.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

Le granisétron administré par voie intraveineuse a montré qu'il prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez l'adulte et l'enfant de 2 à 16 ans.

Nausées et vomissements post-opératoires

Le granisétron administré par voie intraveineuse s'est montré efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte.

Propriétés pharmacologiques du granisétron

Une interaction avec les agents neurotropes et d'autres substances actives, en rapport avec leur activité sur le cytochrome P450, a été rapportée (voir rubrique 4.5).

Des études *in vitro* ont révélé que la sous-famille 3A4 du cytochrome P450 (impliquée dans le métabolisme de quelques-uns des principaux agents narcotiques) n'est pas affectée par le granisétron. Bien que l'on ait montré que le kétoconazole inhibe le cycle d'oxydation du granisétron *in vitro*, cet effet n'est pas jugé comme cliniquement significatif.

Bien qu'un allongement du QT ait été observé avec des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (voir rubriques 4.4), cet effet est d'une si faible incidence et magnitude qu'il n'y a pas de traduction clinique chez le sujet normal. Cependant, il est conseillé de surveiller à la fois l'ECG et les anomalies cliniques lorsque les patients sont traités simultanément avec des agents connus pour prolonger l'espace QT (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'utilisation clinique du granisétron a été rapportée par Candiotti et coll. Une étude multicentrique prospective, randomisée, réalisée en double aveugle sur des groupes parallèles, a évalué 157 enfants âgés de 2 à 16 ans devant subir une intervention chirurgicale élective. Les nausées et vomissements post-opératoires ont été parfaitement contrôlés pendant les deux premières heures suivant l'intervention chez la plupart des patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du granisétron administré oralement est linéaire jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez l'adulte. D'après les études de recherche de doses, il est à noter cependant que l'efficacité antiémétique du granisétron n'est pas explicitement corrélée aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques du granisétron.

Une quadruple augmentation prophylactique de la dose initiale de granisétron ne présente pas de différences en terme de proportions de patients répondant au traitement ou de durée de contrôle des symptômes.

Distribution

La distribution du granisétron est importante, avec un volume de distribution moyen d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %.

Biotransformation

Le granisétron est essentiellement métabolisé dans le foie par oxydation suivie d'une conjugaison. Les composés principaux sont le 7-OH-granisétron et ses conjugués sulfates et glucuronides. Bien que des propriétés anti-émétiques aient été observées pour le 7-OH-granisétron et le granisétron N-diméthyl indazoline, il est peu probable qu'ils contribuent de manière significative à l'activité pharmacologique du granisétron chez l'adulte. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques ont montré que la principale voie métabolique du granisétron était inhibée par le kétoconazole, suggérant ainsi que son métabolisme est médié par la sous-famille 3A du cytochrome P450 (voir section 4.5).

Elimination

Le granisétron est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. En moyenne 12 % d'une dose administrée se retrouvent sous forme de granisétron inchangé dans les urines, tandis que la proportion de ses métabolites atteint 47 % de la dose. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique moyenne, par voies orale et intraveineuse, est d'environ 9 heures, avec une large variabilité inter-sujets.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques enregistrés après une dose intraveineuse unique sont généralement comparables à ceux observés chez les sujets sains.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique secondaire à un envahissement tumoral, la clairance plasmatique totale d'une dose intraveineuse a été quasiment 50% inférieure à celle de patients ne présentant pas d'atteinte hépatique. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Chez les patients âgés ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques se sont situés dans les limites de ceux observés chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Chez les enfants ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux observés chez l'adulte après ajustement en fonction du poids corporel des paramètres appropriés (volume de distribution, clairance plasmatique totale).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de génotoxicité. Les études de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme lorsque la dose recommandée chez l'homme est utilisée. Cependant, en cas d'administration de doses supérieures et sur une période prolongée, le risque de carcinogénicité ne peut être exclu. Une étude sur des canaux ioniques de clones cardiaques humains a montré que le granisétron avait le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG. Il a été montré que le granisétron bloquait à la fois les canaux sodiques et potassiques, ce qui potentiellement affecte la dépolarisation et repolarisation par allongement des intervalles PR, QRS et QT. Cette donnée permet de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à cette classe pharmacologique entraînant l'apparition de modifications de l'ECG (en particulier allongement du QT et du QRS). Cependant, il n'y a pas de modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ou du tracé de l'ECG. Si des modifications apparaissent, elles sont en général sans retentissement clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution injectable a pour conditionnement primaire des ampoules en verre incolore avec un volume de 3 ml.

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de

ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1mg, comprimé pelliculé
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 2mg, comprimé pelliculé
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

Granisétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES
OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 3 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 5 ml, solution injectable
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Granisétron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution injectable contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).
Chaque ml de solution injectable contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).
Chaque ml de solution injectable contient 3 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).
Chaque ml de solution injectable contient 0,6 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Utilisation intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU
LES FILMS THERMOSEUDES**

BLISTER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1mg, comprimé pelliculé
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 2mg, comprimé pelliculé
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Granisétron

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

AMPOULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 3 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 5 ml, solution injectable
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Granisétron
Utilisation intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1mg, comprimé pelliculé
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 2mg, comprimé pelliculé
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Granisétron

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Kytril et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kytril
3. Comment prendre Kytril
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kytril
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE KYTRIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Kytril contient une substance active appelée granisétron. Celui-ci appartient à un groupe de médicament appelé « antagoniste des récepteurs 5HT-3 » ou « antiémétiques ». Ces comprimés sont indiqués chez l'adulte uniquement.

Kytril est utilisé pour prévenir ou traiter les nausées et vomissements (avoir mal au cœur et envie de vomir) provoqués par d'autres traitements médicamenteux tels qu'une chimiothérapie ou radiothérapie anticancéreuse.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE KYTRIL

Ne prenez jamais Kytril

- si vous êtes allergique (hypersensible) au granisétron ou tout autre composant de Kytril (listés dans la section 6 : Informations supplémentaires et « Informations importantes concernant certains composants de Kytril » ci-dessous).

En cas de doute, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien avant de prendre ces comprimés.

Faites attention avec Kytril

Prévenez votre médecin, infirmière ou pharmacien avant d'utiliser ces comprimés, si vous :

- avez des problèmes de transit intestinal dû à un blocage de votre intestin
- avez des problèmes cardiaques, et que vous êtes traité pour votre cancer par des médicaments connus pour entraîner des troubles cardiaques ou des troubles ioniques, tels qu'une modification des taux de potassium, de sodium ou de calcium, dans votre corps (anomalie électrolytique)
- prenez d'autres médicaments « antagonistes du récepteurs 5HT-3 ». Cela inclut le dolasetron, l'ondansetron utilisés comme Kytril dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements.

Enfant

Il est déconseillé aux enfants de prendre ces comprimés

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien. En effet, Kytril peut affecter l'action de certains médicaments. De la même manière, les autres médicaments peuvent affecter l'action de ces comprimés.

En particulier, prévenez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques autres que les médicaments « antagonistes des récepteurs 5HT-3 » comme le dolasetron ou ondansetron (voir « Faites attention avec Kytril » ci-dessus) ;
- Phénobarbital, médicament utilisé pour traiter l'épilepsie ;
- Un médicament appelé kétoconazole utilisé dans le traitement des infections dues à un champignon ;
- L'antibiotique érythromycine utilisé dans le traitement des infections dues à une bactérie.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre ces comprimés si vous êtes enceinte, essayez d'être enceinte ou allaitez, sauf si votre médecin vous l'a dit.

Demandez conseil à votre médecin, infirmière ou pharmacien avant de prendre un médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kytril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur votre aptitude à conduire ou à utiliser certains outils ou machines

Informations importantes concernant certains composants de Kytril

Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si vous êtes intolérant à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE KYTRIL

Respectez toujours la dose indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

La dose de Kytril varie d'un patient à un autre. Cela dépend de votre âge, de votre poids, et si on vous donne le médicament pour prévenir ou traiter les nausées et vomissements. Votre médecin vous indiquera la dose à suivre.

Prévention des nausées et vomissements

Votre première dose de Kytril vous sera donnée généralement une heure avant votre radiothérapie ou chimiothérapie. La dose sera d'un ou deux comprimés d'1 mg ou **un comprimé de 2 mg** une fois par jour pendant une semaine maximum après votre radiothérapie ou chimiothérapie.

Traitements des nausées et vomissements

La dose est généralement d'un ou deux comprimés d'1 mg ou **d'un comprimé de 2 mg** une fois par jour, mais votre médecin peut décider d'augmenter les doses jusqu'à neuf comprimés d'1 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Kytril que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés, parlez-en à votre médecin ou votre infirmière. Les symptômes de surdosage incluent de légers maux de têtes. Vous serez traité en fonction de vos symptômes.

Si vous oubliez de prendre Kytril

Si vous pensez avoir oublié de prendre votre médicament, parlez-en à votre médecin ou infirmière.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Kytril

N'arrêtez pas de prendre votre médicament avant que le traitement ne soit fini. Si vous arrêtez de prendre votre médicament, les symptômes peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Kytril peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez les problèmes suivants, vous devez rapidement aller voir un médecin :

- Réactions allergiques (anaphylaxie). Ces signes incluent le gonflement de la gorge, du visage, des lèvres et de la bouche, des difficultés respiratoires ou de déglutition.

Les autres effets indésirables pouvant être ressentis en prenant ce médicament sont :

Très fréquent : touche plus d'un utilisateur sur 10

- maux de tête ;
- constipation. Votre médecin surveillera votre état.

Fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 100

- troubles du sommeil (insomnie) ;
- variations du fonctionnement de votre foie révélé sur des bilans sanguins ;
- diarrhée.

Peu fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 1000

- éruptions cutanées ou réaction allergique cutanée ou des plaques avec démangeaison (urticaire). Ces symptômes peuvent inclure des plaques surélevées rouge pâles qui démangent.
- variations des battements cardiaques (rythme) et modifications vues à la lecture de l'électrocardiogramme (Enregistrement électrique du cœur).
- mouvements involontaires anormaux, tels que des tremblements, une rigidité des muscles et des contractions musculaires.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER KYTRIL

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Les comprimés ne doivent pas être utilisés après la date de péremption mentionnée sur le {contenant [A compléter au niveau national]} et sur l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

[A compléter au niveau national]

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Kytril

La substance active est le granisétron.

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

[A compléter au niveau national]

Qu'est ce que Kytril et contenu de l'emballage extérieur

Blister - [A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche, Belgique, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède : Kytril

Allemagne : Kevatril

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Kytril et noms associés (voir Annexe I) 1 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 3 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 1 ml, solution injectable
Kytril et noms associés (voir Annexe I) 3 mg/ 5 ml, solution injectable

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Granisétron

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Kytril et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kytril
3. Comment prendre Kytril
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kytril
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE KYTRIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Kytril contient une substance active appelée granisétron. Celui-ci appartient à un groupe de médicament appelé « antagonistes des récepteurs 5HT-3 » ou « antiémétiques ».

Kytril est utilisé pour prévenir ou traiter les nausées et vomissements provoqués par d'autres traitements médicamenteux tels qu'une chimiothérapie ou radiothérapie anticancéreuse et par une chirurgie.

La solution injectable est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE KYTRIL

Ne prenez jamais Kytril

- si vous êtes allergique (hypersensible) granisétron ou tout autre composant de Kytril (listés dans la section 6 : Informations supplémentaires).

En cas de doute, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien, avant de recevoir l'injection.

Faites attention avec Kytril

Prévenez votre médecin, infirmière ou pharmacien avant d'utiliser Kytril si vous :

- avez des problèmes de transit intestinal dû à un blocage de votre intestin.
- avez des problèmes cardiaques, et que vous êtes traité pour votre cancer par des médicaments connus pour entraîner des troubles cardiaques ou des troubles ioniques, tels qu'une modification du taux de potassium, de sodium ou de calcium, dans votre corps (anomalie électrolytique).
- prenez d'autres médicaments « antagonistes du récepteurs 5HT-3 ». Cela inclut le dolasetron, l'ondansetron utilisés comme Kytril dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien. En effet, Kytril peut affecter l'action de certains médicaments. De la même manière, les autres médicaments peuvent affecter l'action de cette injection.

En particulier, prévenez votre médecin, votre infirmière, ou votre pharmacien si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques autres que les médicaments « antagonistes des récepteurs 5HT-3 » comme le dolasetron ou ondansetron (voir « Faites attention avec Kytril » ci-dessus) ;
- Phénobarbital, médicament utilisé pour traiter l'épilepsie ;
- Un médicament appelé ketoconazole utilisé dans le traitement des infections dues à un champignon ;
- L'antibiotique érythromycine utilisé dans le traitement des infections dues à une bactérie.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas recevoir l'injection si vous êtes enceinte, essayez d'être enceinte ou allaitez, sauf si votre médecin vous l'a dit.

Demandez conseil à votre médecin, infirmière ou pharmacien avant de prendre un médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kytril ne devrait pas diminuer votre aptitude à conduire ou à utiliser certains outils ou machines

3. COMMENT PRENDRE KYTRIL

L'injection vous a été administrée par votre médecin ou infirmière. La dose de Kytril varie d'un patient à un autre. Cela dépend de votre âge, de votre poids, et si on vous donne le médicament pour prévenir, ou traiter des nausées et vomissements. Votre médecin vous indiquera la dose à suivre.

Kytril peut être administré dans les veines (intraveineuse - IV).

Prévention des nausées et vomissements suivant la radiothérapie ou chimiothérapie

L'injection vous sera administrée avant le commencement de votre radiothérapie ou votre chimiothérapie. L'injection durera entre 30 secondes et 5 minutes et la dose sera généralement comprise entre 1 mg et 3 mg. Le médicament doit être dilué avant d'être injecté.

Traitements des nausées et vomissements suivant la radiothérapie ou chimiothérapie

L'injection durera entre 30 secondes et 5 minutes et la dose sera généralement comprise entre 1 mg et 3 mg. Le médicament doit être dilué avant d'être injecté dans les veines. Il pourra vous être administré plus d'injections pour stopper vos vomissements après la première dose. Il faudra attendre 10 minutes entre chaque injection. La dose maximale de Kytril qui pourra vous être administré est de 9 mg par jour.

Association avec des corticostéroïdes

L'effet de l'injection peut être amélioré par l'utilisation de médicaments appelés corticostéroïdes. Le corticostéroïde pourra être donné à une dose entre 8 et 20 mg de dexaméthasone avant la radiothérapie ou chimiothérapie, ou à 250 mg de méthylprednisolone, lesquels sont délivrés tous les deux avant ou après la radiothérapie ou chimiothérapie.

Utilisation chez l'enfant dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements suivants la radiothérapie ou la chimiothérapie.

Kytril sera donné aux enfants par injection dans les veines comme décrit ci-dessus à une dose dépendant du poids de l'enfant. Les injections seront diluées et administrées avant la radiothérapie ou chimiothérapie et dureront 5 minutes. Au maximum 2 doses par jour seront administrées à l'enfant, à au moins 10 minutes d'intervalle.

Traitements des nausées et vomissements suivant une chirurgie

L'injection dans vos veines durera entre 30 secondes et 5 minutes et la dose sera généralement d'1 mg. La dose maximale de Kytril qui pourra vous être administrée est de 3 mg par jour.

Utilisation chez l'enfant dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements suivants une chirurgie

Il est déconseillé de pratiquer l'injection chez l'enfant pour traiter les vomissements ou les nausées après une chirurgie.

Si vous avez pris plus de Kytril que vous n'auriez dû

L'injection vous ayant été pratiquée par votre médecin ou votre infirmière, il est peu probable que l'on vous en administre trop. Cependant, si vous êtes inquiet, parlez-en à votre médecin ou votre infirmière. Les symptômes de surdosage incluent de légers maux de têtes. Vous serez traité en fonction de vos symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Kytril peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez les problèmes suivants, vous devez rapidement aller voir un médecin :

- Réactions allergiques (anaphylaxie). Ces signes incluent le gonflement de la gorge, du visage, des lèvres et de la bouche, des difficultés respiratoires ou de déglutition.

Les autres effets indésirables pouvant être ressentis en prenant ce médicament sont :

Très fréquent : touche plus d'un utilisateur sur 10

- maux de tête ;
- constipation. Votre médecin surveillera votre état.

Fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 100

- troubles du sommeil (insomnie) ;
- variations du fonctionnement de votre foie révélés sur des bilans sanguins ;
- diarrhée.

Peu fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 1000

- éruptions cutanées ou réaction allergique cutanée ou des plaques avec démangeaison (urticaire). Ces symptômes peuvent inclure des plaques surélevées rouge pâles qui démangent.
- variations des battements cardiaques (rythme) et modifications vues à la lecture de l'électrocardiogramme (Enregistrement électrique du cœur).
- mouvements involontaires anormaux, tels que des tremblements, une rigidité des muscles et des contractions musculaires.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER KYTRIL

[A compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

La solution injectable ne doit pas être utilisée après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et/ou sur l'ampoule après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Kytril

La substance active est le granisétron.

Chaque ml de solution injectable contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque ml de solution injectable contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque ml de solution injectable contient 3 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Chaque ml de solution injectable contient 0,6 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont du chlorure de sodium, de l'eau pour préparations injectables, de l'acide citrique monohydraté, de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (acidité).

[A compléter au niveau national]

Qu'est ce que Kytril et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules - [A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche, Belgique, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Roumanie, , Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède : Kytril

Allemagne : Kevatril

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de