

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kytril 2 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje granisetronum 2 mg (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 138,76 mg monohydrátu laktosy.
Sodná sůl karboxymetylškrobu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety jsou bílé až téměř bílé bikonvexní tablety trojúhelníkovitého tvaru s vyraženým K2 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kytril potahované tablety je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě akutní nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií a radioterapií.

Přípravek Kytril potahované tablety je indikován u dospělých pacientů k prevenci opožděné nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií a radioterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

1 mg dvakrát denně nebo 2 mg jednou denně po dobu až jednoho týdne po radioterapii nebo chemoterapii. První dávku přípravku Kytril je třeba podat v průběhu 1 hodiny před zahájením léčby. Současně byl podáván dexamethason v dávkách až do 20 mg jednou denně perorálně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podání tablet granisetronu nebyla u dětí dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin

U starších pacientů ani u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou nutná žádná zvláštní opatření pro použití.

Pacienti s poruchou funkce jater

Dosud nejsou k dispozici žádné důkazy pro zvýšení incidence nežádoucích účinků u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě kinetiky má být granisetron používán u této skupiny pacientů s určitou opatrností, i když není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Tablety je třeba polykat celé a zapít dostatečným množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že granisetron může tlumit motilitu tlustého střeva, je nutné pacienty s příznaky subakutní střevní obstrukce po aplikaci přípravku Kytril pečlivě sledovat.

Stejně jako u ostatních 5-HT₃ antagonistů, byly u granisetronu hlášeny změny EKG včetně prodloužení QT intervalu. U pacientů s preexistujícími arytmiemi nebo poruchami srdečního vedení mohou tyto změny vést ke klinickým důsledkům. Proto je třeba opatrnosti u pacientů s kardiální komorbiditou, při podávání kardiotoxické chemoterapie a/nebo při současných elektrolytových abnormalitách (viz bod 4.5).

Mezi 5-HT₃ antagonisty (např. dolasetron, ondansetron) byla hlášena zkřížená senzitivita.

Serotoninový syndrom

Při použití 5-HT₃ antagonistů buď samotných nebo většinou v kombinaci s dalšími serotoninergními léky (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Současné podávání granisetronu a léčivých přípravků/opioidů obsahujících buprenorfin může také vést k serotoninovému syndromu. Příznaky serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

Doporučuje se příslušné sledování pacientů zaměřené na přítomnost příznaků podobných serotoninovému syndromu.

Pediatrická populace

K dispozici není dostatek klinických důkazů, na základě kterých by bylo možné doporučit podávání tablet dětem.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Kytril je v podstatě "bez sodíku", protože obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku (2 mg).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Stejně jako u ostatních 5-HT₃ antagonistů, byly u granisetronu hlášeny případy EKG změn včetně prodloužení QT intervalu. U pacientů současně léčených léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval a/nebo léky s proarytmogenním účinkem, mohou tyto změny vést ke klinickým důsledkům (viz bod 4.4).

Ve studiích se zdravými dobrovolníky nebyly mezi granisetronem a benzodiazepiny (lorazepam),

neuroleptiky (haloperidol) ani antiulcerózními léčivými přípravky (cimetidin) prokázány žádné interakce. Ke zjevným lékovým interakcím nedochází ani mezi granisetronem a emetogenní protinádorovou chemoterapií.

U pacientů podstupujících anestezii se neprováděly žádné zvláštní studie interakcí.

Granisetron má být používán s opatrností, pokud je podáván současně s:
Léčivými přípravky/opioidy obsahujícími buprenorfin, protože je zvýšené riziko serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu (viz bod 4.4).

Serotoninergní léčivé přípravky (např. SSRI a SNRI)

Po souběžném užívání 5-HT₃ antagonistů s jinými serotoninergními léčivými přípravky (včetně SSRI a SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se užití granisetronu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z preventivních důvodů je ale vhodné vyvarovat se podávání granisetronu v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se granisetron nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Jako preventivní opatření se kojení během léčby přípravkem Kytril nedoporučuje.

Fertilita

U potkanů neměl granisetron žádné škodlivé účinky na reprodukci nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kytril nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u přípravku Kytril jsou bolest hlavy a zácpa, které mohou být přechodné. U přípravku Kytril byly hlášeny změny EKG včetně prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Následující tabulka shrnující nežádoucí účinky vychází z klinických studií týkajících se přípravku Kytril a dalších 5-HT₃ antagonistů a z údajů získaných po uvedení těchto přípravků na trh.

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy imunitního systému	
<i>Méně časté</i>	Reakce přecitlivělosti, např. anafylaxe, kopřivka
Psychiatrické poruchy	
<i>Časté</i>	Insomnie
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	Bolest hlavy
<i>Méně časté</i>	Extrapyramidové reakce
<i>Méně časté</i>	Serotoninový syndrom**
Srdeční poruchy	
<i>Méně časté</i>	Prodloužení QT intervalu
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	Zácpa
<i>Časté</i>	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Časté</i>	Elevace jaterních transamináz*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
<i>Méně časté</i>	Vyrážka

*U pacientů dostávajících srovnávací léčbu se objevují s podobnou frekvencí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U granisetronu, stejně jako u ostatních 5-HT₃ antagonistů, byly hlášeny případy změn EKG včetně prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5).

**Stejně jako u ostatních 5-HT₃ antagonistů, byly hlášeny případy serotoninového syndromu (včetně změn duševního stavu, autonomní dysfunkce a neuromuskulárních abnormalit) následně po současném použití přípravku Kytril a dalších serotonergních léků. Objevily se také zprávy o možných lékových interakcích mezi serotonergními léčivými přípravky a léčivými přípravky/opioidy obsahujícími buprenorfin, které vedou k serotoninovému syndromu (viz body 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Přípravek Kytril nemá žádné specifické antidotum. Případné předávkování tabletami se léčí symptomaticky. Byly hlášeny jednotlivé intravenózní dávky až do 38,5 mg přípravku Kytril doprovázené jen mírnou bolestí hlavy, ale bez dalších hlášených klinických následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika, antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů.

ATC kód: A04AA02

Neurologické mechanismy, serotoninem zprostředkovaná nauzea a zvracení

Serotonin je hlavním neurotransmiterem, který je zodpovědný za zvracení po chemoterapii nebo radioterapii. 5-HT₃ receptory jsou lokalizovány na třech místech: zakončení n.vagus v gastrointestinálním traktu a chemorecepční spouštěcí zóny (CTS, chemoreceptor trigger zones) centra zvracení v mozkovém kmeni lokalizované v *area postrema* a *nucleus tractus solitarius*. Chemorecepční spouštěcí zóny jsou lokalizovány v kaudální části čtvrté mozkové komory (*area postrema*). Tato struktura nemá dostatečně účinnou hematoencefalickou bariéru a může tak detekovat emetogenní látky ze systémové cirkulace i z mozkomíšního moku. Centrum zvracení je lokalizované v medulárních strukturách mozkového kmene. Většinu informací přijímá z chemorecepčních spouštěcích zón, informace z trávicího traktu pak prostřednictvím n.vagus a sympatického nervstva.

Po vystavení záření nebo cytotoxickým látkám se serotonin (5-HT) uvolňuje z enterochromafinních buněk ve sliznici tenkého střeva, které jsou v bezprostřední blízkosti aferentních neuronů n.vagus, na kterých jsou lokalizovány 5-HT₃ receptory. Uvolnění serotoninu aktivuje neurony n.vagus prostřednictvím 5-HT₃ receptorů, což vede okamžitě k těžké emetogenní odpovědi zprostředkované prostřednictvím chemorecepční spouštěcí zóny v *area postrema*.

Mechanismus účinku

Granisetron je účinné antiemetikum. Je vysoce selektivním antagonistou receptorů 5-hydroxytryptaminu (5-HT₃). Studie s radioaktivně značenými molekulami prokázaly, že granisetron má pouze zanedbatelnou afinitu k ostatním typům receptorů, včetně vazebných míst pro 5-HT a dopamin D₂.

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií

Perorální forma granisetronu má prokázaný profylaktický účinek proti nauze a zvracení vyvolaným protinádorovou chemoterapií u dospělých.

Postoperační nauzea a zvracení

Perorální forma granisetronu má prokázaný profylaktický i léčebný účinek u postoperační nauzey a zvracení u dospělých.

Farmakologické vlastnosti granisetronu

Byly hlášeny interakce s neurotropiky a dalšími léčivými látkami prostřednictvím jejich účinku na cytochrom P450 (viz bod 4.5).

Studie *in vitro* prokázaly, že cytochrom P450 podskupiny 3A4 (zahrnutý do metabolismu některých hlavních narkotických látek) není granisetronem nijak ovlivněn. Ačkoli u ketokonazolu bylo prokázáno, že inhibuje oxidaci aromatického cyklu granisetronu *in vitro*, nejsou tyto účinky považovány za klinicky významné.

Ačkoli u antagonistů 5-HT₃ receptorů bylo pozorováno prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4), tento účinek je takového výskytu a rozsahu, že u normálních subjektů nemá klinický význam. Nicméně se při léčbě pacientů užívajících současně léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, doporučuje monitorovat EKG i klinické abnormality (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po perorálním podání je lineární až do 2,5násobku doporučené dávky u dospělých pacientů. Z extenzivního programu na zjištění dávky je zřejmé, že antiemetická účinnost nekoreluje jednoznačně ani s podanými dávkami ani s plazmatickými koncentracemi granisetronu.

Čtyřnásobné zvýšení úvodní profylaktické dávky granisetronu nevedlo k rozdílu ani v počtu pacientů reagujících na léčbu ani v délce trvání kontroly příznaků.

Absorpce

Granisetron se rychle a úplně vstřebává, jeho biologická dostupnost po perorální aplikaci je však díky first pass metabolismu snížena asi na 60 %. Biologická dostupnost po perorálním podání není ovlivněna jídlem.

Distribuce

Granisetron je široce distribuován, se středním distribučním objemem asi 3 l/kg. Na plazmatické bílkoviny se váže asi 65 % granisetronu.

Biotransformace

Granisetron se primárně metabolizuje v játrech prostřednictvím oxidace s následnou konjugací. Hlavními složkami jsou 7-OH-granisetron a jeho sulfátové a glukuronidové konjugáty. Ačkoli u 7-OH-granisetronu i indazolin-N-desmethyl-granisetronu byly pozorovány antiemetické vlastnosti, není pravděpodobné, že by se významně podílely na farmakologické aktivitě granisetronu u člověka. *In vitro* studie na jaterních mikrosomech prokázaly, že hlavní cesta metabolismu granisetronu je inhibována ketokonazolem, což naznačuje na metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450 podskupiny 3A (viz bod 4.5).

Eliminace

Clearance probíhá převážně prostřednictvím metabolismu v játrech. Močí se vylučuje průměrně 12 % granisetronu v nezměněné formě a asi 47 % ve formě metabolitů. Zbytek se vylučuje stolicí ve formě metabolitů. Střední plazmatický poločas u pacientů po perorální i intravenózní aplikaci je přibližně 9 hodin, individuálně však může docházet k velké variabilitě.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou farmakokinetické údaje po podání jedné intravenózní dávky obvykle srovnatelné s údaji získanými od zdravých subjektů.

Porucha funkce jater

Celková plazmatická clearance intravenózní dávky byla u pacientů s poruchou funkce jater způsobenou nádorovým postižením jater asi poloviční ve srovnání s hodnotami získanými od pacientů bez jaterního poškození. Přesto není třeba dávku nijak upravovat (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Tablety nejsou doporučeny u dětí.

Starší pacienti

U starších subjektů se farmakokinetické parametry po podání jednotlivé intravenózní dávky pohybovaly ve stejném rozmezí jako u ostatních (mladších) subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenního potenciálu při použití doporučených dávek pro člověka neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Kdyby se však podával ve vyšších dávkách a po delší dobu, nelze riziko kancerogenního potenciálu vyloučit.

Studie provedené s klonovanými lidskými srdečními iontovými kanály prokázaly, že granisetron má potenciál ovlivňovat srdeční repolarizaci prostřednictvím blokády kaliových HERG kanálů. Bylo prokázáno, že granisetron blokuje natriové a kaliové kanály, což může ovlivňovat depolarizaci i repolarizaci prostřednictvím prodloužení PR, QRS a QT intervalů. Tyto údaje pomáhají objasnit molekulární mechanismy, pomocí kterých se projevují některé změny na EKG (zvláště prodloužení QT a QRS intervalů) související s touto třídou přípravků. Nedochází však ke změnám srdeční frekvence, krevního tlaku ani EKG křivky. Pokud se změny objeví, nemají obvykle klinický význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Hydroxypropylmethylcelulosa
Sodná sůl karboxymetylskrobu
Mikrokrytalická celulosa
Magnesium-stearát
Potah tablety:
Hydroxypropylmethylcelulosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný PVC/Al blistr obsahující 1 nebo 5 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Herikerbergweg 88
1101 CM Amsterdam
Nizozemsko

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/202/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 6. 2001
Datum posledního prodloužení registrace: 27.6.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 3. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv na adrese <http://www.sukl.cz/>.