

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kytril 1 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de granisetron (como hidrocloreto de granisetron).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 69,38 mg de lactosa monohidrato.

Glicolato de sodio de almidon

Para consultar la lista completa de excipientes, ver seccion 6.1.

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son de color blanco a casi blanco, triangulares, biconvexos, con la inscripcion K1 en una de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Kytril comprimidos recubiertos con película, está indicado en adultos en la prevencion y tratamiento de náuseas y vómitos agudos, asociados a quimioterapia y radioterapia.

Kytril comprimidos recubiertos con película, está indicado en adultos en la prevencion de náuseas y vómitos diferidos, asociados a quimioterapia y radioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

1 mg dos veces al día o 2 mg una vez al día, durante una semana después de la radioterapia o quimioterapia. La primera dosis de Kytril debe administrarse una hora antes de comenzar estos tratamientos. Se ha utilizado dexametasona de forma concomitante en dosis de hasta 20 mg una vez al día, por vía oral.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de granisetron comprimidos en niños.
No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada e insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales de uso en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Hasta la fecha no hay evidencia de una mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con alteraciones hepáticas. Basándonos en su cinética, mientras no sea necesario ajustar la dosis, granisetron se debe utilizar con un cierto grado de precaución en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento puede disminuir la motilidad del intestino inferior, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados tras la administración de granisetron.

Al igual que otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado casos de modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes con arritmias preexistentes o con trastornos de la conducción cardiaca. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con co-morbilidades cardiacas, en tratamiento con quimioterapia cardiotóxica y/o con anomalías electrolíticas concomitantes. (ver sección 4.5).

Se ha notificado hipersensibilidad cruzada entre los antagonistas 5-HT₃ (p. ej., dolasetron, ondansetron).

Pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar esta medicamento.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas de 5-HT₃ tanto solo, pero mayoritariamente en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y

noradrenalina (IRSN). Se recomienda la observación apropiada de los pacientes para los síntomas del síndrome serotoninérgico

Kytril contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis (2 mg), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

No hay suficiente evidencia clínica, para recomendar la administración de estos comprimidos en niños.

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto podría tener consecuencias clínicas si el paciente recibe tratamiento simultáneo con medicamentos que alarguen el intervalo QT, y/o con medicamentos arritmogénicos. (ver sección 4.4).

En ensayos realizados en voluntarios sanos, no hay evidencia de interacción alguna entre granisetron y benzodiazepinas (lorazepam), neurolepticos (haloperidol) o antiulcerosos (cimetidina). Además, granisetron no ha mostrado aparentemente ninguna interacción medicamentosa con la quimioterapia antineoplásica emetogena.

No se ha realizado ningún estudio específico de interacción en pacientes anestesiados.

Medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS e IRSN)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de antagonistas de 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo los ISRS y los IRSN) (ver sección 4.4).

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La información sobre el uso de granisetron en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios con animales no revelan ningún efecto tóxico nocivo, directo o indirecto, sobre la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, se aconseja evitar el uso de granisetron durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el granisetron o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Como medida de precaución no debe recomendarse la lactancia durante el tratamiento con Kytril.

Fertilidad

Granisetron no mostró efectos nocivos sobre la capacidad reproductora o en la fertilidad de las ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kytril sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con Kytril son cefalea y estreñimiento, que pueden ser transitorias. Se han notificado modificaciones del ECG, con una prolongación del intervalo QT con Kytril (ver secciones 4.4 y 4.5).

Tabla resumen de las reacciones adversas

La tabla siguiente enumera las reacciones adversas que provienen de los ensayos clínicos y de los datos de farmacovigilancia asociados a Kytril y a otros antagonistas 5-HT₃.

Las categorías de frecuencia son éstas:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$;

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$;

Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo anafilaxia y urticaria
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
<i>Frecuentes</i>	Insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea
<i>Poco frecuentes</i>	Reacciones extrapiramidales
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de serotonina (ver también secciones 4.4 y 4.5)
<i>Trastornos cardiacos</i>	
<i>Poco frecuentes</i>	Prolongación del intervalo QT
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
<i>Muy frecuentes</i>	Estreñimiento
<i>Frecuentes</i>	Diarrea

Trastornos hepato biliares	
<i>Frecuentes</i>	Transaminasas hepáticas elevadas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes</i>	Erupción

*Ocurrió con una frecuencia similar en pacientes que recibían un tratamiento comparador.

Descripción de algunas reacciones adversas

Como ocurre con otros antagonistas 5-HT₃, con granisetron se han descrito modificaciones del ECG, con una prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Como con otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, disfunción de la autonomía y anormalidades neuromusculares) tras el uso concomitante de Kytril y otros medicamentos serotoninérgicos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

No existe antídoto específico para Kytril. En caso de sobredosis con los comprimidos, debe administrarse tratamiento sintomático. Con una dosis de hasta 38,5 mg de Kytril en una sola inyección, se han comunicado síntomas leves de cefalea pero ninguna otra secuela.

Población pediátrica

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, Antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃).

Código ATC: A04AA02.

Mecanismos neurológicos, náuseas y vómitos mediados por la serotonina

La serotonina es el principal neurotransmisor responsable de la émesis tras la quimioterapia y la radioterapia. Los receptores 5-HT₃ presentan tres localizaciones: en las terminaciones nerviosas vagales del tubo digestivo, en la zona gatillo quimiorreceptora del *área postrema* y en el *núcleo del tracto solitario* del centro del vómito en el tronco encefálico. La zona gatillo quimiorreceptora se ubica en el extremo caudal del IV ventrículo (*área postrema*). Esta estructura carece de una barrera hematoencefálica efectiva y detecta la presencia de sustancias eméticas en la circulación general y en el líquido cefalorraquídeo. El centro del vómito se encuentra en las estructuras del bulbo raquídeo, y recibe sus aferencias principales de las zonas quimiorreceptoras ya citadas, así como información vagal y simpática del intestino.

Tras la exposición a la radiación o a sustancias citotóxicas, las células enterocromafines de la mucosa del intestino delgado, que se encuentran adyacentes a las neuronas vagales aferentes con receptores 5-HT₃, liberan serotonina (5-HT). La serotonina liberada activa las neuronas vagales a través de los receptores 5-HT₃ y, en última instancia, se produce una respuesta emética intensa mediada a través de la zona gatillo quimiorreceptora del *área postrema*.

Mecanismo de acción

Granisetron es un antiemético potente y un antagonista sumamente selectivo de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃). Los estudios de unión a radioligandos han revelado que su afinidad por otros tipos de receptores, incluyendo los receptores 5-HT y D₂ de dopamina, resulta insignificante.

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia

Granisetron administrado por vía oral resulta eficaz en la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia antineoplásica en adultos.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Granisetron administrado por vía oral resulta eficaz en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en adultos.

Propiedades farmacológicas de granisetron

Se ha descrito la interacción de granisetron con medicamentos neurótrópicos y otros principios activos, a través de su actividad sobre el citocromo P 450 (ver sección 4.5).

Los estudios *in vitro* señalan que la subfamilia 3A4 del citocromo P450 (que participa en el metabolismo de algunos de los principales opiáceos) no se altera con el granisetron. A pesar de que el ketaconazol inhibe la oxidación del anillo de granisetron *in vitro*, esta acción no se considera de interés clínico.

A pesar de que se ha observado que los antagonistas de los receptores 5-HT₃ prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4), este efecto carece de relevancia clínica en personas sanas. Sin embargo, es recomendable monitorizar tanto el ECG como las alteraciones clínicas cuando los pacientes son tratados conjuntamente con fármacos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la administración oral es lineal, hasta 2,5 veces la dosis recomendada en adultos. Sin embargo, del programa ampliado de búsqueda de dosis que la acción antiemética no tiene una correlación inequívoca ni con la dosis administrada ni con las concentraciones plasmáticas de granisetron.

En profilaxis, con un incremento de cuatro veces la dosis inicial de granisetron, no se han encontrado diferencias ni en la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento ni en la duración del control de los síntomas.

Absorción

Granisetron se absorbe de forma rápida y completa, pero su biodisponibilidad por vía oral se reduce hasta en un 60% como consecuencia del metabolismo de primer paso. En general, la ingesta de alimentos no modifica la biodisponibilidad por vía oral.

Distribución

Granisetron se distribuye ampliamente y su volumen medio de distribución se aproxima a 3 l/kg. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 65% aproximadamente.

Biotransformación

Granisetron se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación seguido de conjugación. Los principales compuestos son el 7-OH-granisetron y su derivado sulfatado y conjugados glucuronidos. Aunque se han observado propiedades antieméticas en el 7-OH-granisetron y en el granisetron indazolina N-desmetilado, es poco probable que estos compuestos contribuyan significativamente a la actividad farmacológica de granisetron en el ser humano.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos indican que la vía metabólica principal del granisetron es inhibida por el ketoconazol, lo que hace pensar en un metabolismo mediado por la subfamilia 3A del citocromo P-450 (ver sección 4.5).

Eliminación

El aclaramiento ocurre fundamentalmente a través del metabolismo hepático. La excreción urinaria media del granisetron inalterado representa el 12% de la dosis, mientras que la de los metabolitos asciende al 47% de la dosis. El resto se elimina por las heces en forma de metabolitos. La semivida plasmática media de los

pacientes tratados por las vías oral e intravenosa es de unas 9 horas, con una gran variabilidad interindividual.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los datos de los pacientes con insuficiencia renal grave indican que los parámetros farmacocinéticos, medidos después de administrar una sola dosis intravenosa, son generalmente similares a los de los sujetos sanos.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático total de una dosis administrada por vía intravenosa a pacientes con insuficiencia hepática por lesión neoplásica se redujo prácticamente a la mitad, en comparación con el de los pacientes sin afectación hepática. A pesar de estos cambios, no se precisa ningún ajuste posológico (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se recomienda la administración de los comprimidos en niños.

Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada que recibieron dosis únicas por vía intravenosa se hallaban dentro del intervalo observado entre sujetos que no eran de edad avanzada.

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

Linealidad/ No linealidad

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. Los estudios de carcinogenicidad, cuando se utiliza la dosis recomendada en humanos, no muestran un riesgo especial en los seres humanos. Sin embargo, cuando se administra una dosis más alta y durante un periodo prolongado de tiempo, no se puede descartar el riesgo de carcinogenicidad.

Un estudio realizado en canales iónicos cardíacos humanos clonados, ha demostrado que granisetron tiene el potencial de afectar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales del potasio HERG. Granisetron ha demostrado que puede bloquear los canales de sodio y de potasio, lo cual afecta tanto a la despolarización como a la repolarización a través de la prolongación de los intervalos PR, QRS y QT. Esta información ayuda a clarificar los mecanismos moleculares por los cuales se asocia con este tipo de fármacos algunos cambios en el ECG (en particular la prolongación de los intervalos QT y QRS). Sin embargo no hay modificación en la frecuencia cardíaca, en la presión sanguínea ni en el trazado del ECG. Si se producen cambios, generalmente carecen de importancia clínica.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Hipromelosa

Glicolato de sodio de almidón

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Dioxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

KYTRIL 1 mg comprimidos se suministra en blister PVC/Aluminio opaco conteniendo 2 ó 10 comprimidos por envase. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.204

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 de marzo de 1994

Fecha de la última renovación: 29 de marzo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

DOSIMETRÍA

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS