

**Antieméticos e antinauseantes**

**IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome do produto:** Kytril®

**Nome genérico:** cloridrato de granisetrona

**Forma farmacêutica, via de administração e apresentação:**

Comprimidos revestidos. Via oral. Caixas com 2 comprimidos revestidos de 1 mg.

**USO ADULTO**

**Composição**

Cada comprimido revestido contém:

- granisetrona (sob a forma de cloridrato) ..... 1 mg
- excipiente q.s.p. .... 1 comp.

*Excipientes:* celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, hipromelose, lactose, estearato de magnésio, polietilenoglicol, polissorbato 80, dióxido de titânio.

**INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar o seu médico.

**1. AÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Kytril®** é um medicamento que apresenta atividade contra as náuseas (ou enjôos) e vômitos causados pelos medicamentos usados na quimioterapia ou que aparecem depois de cirurgias.

**2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO**

**Kytril®** oral é indicado para a prevenção das náuseas e vômitos agudos e tardios associados à terapia citostática.

**3. RISCOS DO MEDICAMENTO**

**Contra-indicações**

Não use **Kytril®** se for alérgio à granisetrona ou a qualquer um de seus componentes.

**Advertências e precauções**

Não é recomendado o uso de **Kytril®** comprimidos em crianças.

**Interações medicamentosas**

Nos estudos clínicos, não foram constatadas interações de **Kytril**<sup>®</sup> com outros medicamentos. A absorção de **Kytril**<sup>®</sup> geralmente não é influenciada pela alimentação.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **Gravidez e lactação**

Caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com **Kytril**<sup>®</sup>, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico. Informe o médico se estiver amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

#### **4. MODO DE USO**

Os comprimidos de **Kytril**<sup>®</sup> são revestidos e apresentam forma triangular biconvexa e coloração branca.

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

Utilize **Kytril**<sup>®</sup> exatamente como seu médico prescreveu.

Consulte seu médico antes de tomar outros medicamentos. Não use nem misture remédios por conta própria. O produto deve ser usado de acordo com a orientação dada pelo médico e somente ele poderá recomendar a sua interrupção.

A dose usual é de 1 comprimido de 1 mg que deverá ser deglutido sem mastigar, com um pouco de líquido, uma vez ao dia.

**Kytril**<sup>®</sup> pode ser administrado em qualquer horário, mas é recomendado seguir o intervalo de 24 horas entre as doses.

A duração do tratamento em geral é de 1 semana após cada ciclo de quimioterapia.

A dose máxima é de 2 comprimidos ao dia.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## 5. REAÇÕES ADVERSAS

**Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.**

Caso surjam reações tais como dor de cabeça, constipação intestinal, alergias na pele ou outras reações, procure orientação médica.

## 6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não existem registros de casos de superdose com **Kytril**<sup>®</sup> comprimidos. Entretanto, em caso de ingestão acidental ou intencional de doses excessivas do medicamento, o tratamento de suporte deve ser instituído.

**Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.**

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### ***Farmacodinâmica***

Os receptores do tipo 5-HT<sub>3</sub> da serotonina estão localizados periféricamente nas terminações nervosas vagais e centralmente no quimiorreceptor da zona de desencadeamento da área postrema. Durante o vômito induzido pela quimioterapia, as células mucosas enterocromafins liberam serotonina, que estimula os receptores 5-HT<sub>3</sub>. Isto evoca uma descarga vagal aferente, induzindo o vômito.

**Kytril**<sup>®</sup> contém como princípio ativo o cloridrato de granisetrona, que se constitui em um potente antiemético e antagonista altamente seletivo dos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>). Estudos com substâncias marcadas radioativamente demonstraram que **Kytril**<sup>®</sup> possui uma afinidade insignificante com outros tipos de receptores, incluindo sítios de ligação de 5-HT e dopamina D<sub>2</sub>.

#### ***Farmacocinética***

**Absorção:** A absorção de **Kytril**<sup>®</sup> é rápida e completa, embora a biodisponibilidade oral seja reduzida para cerca de 60% como resultado do metabolismo de primeira passagem hepática. A biodisponibilidade oral geralmente não é influenciada pelos alimentos.

**Distribuição:** **Kytril**<sup>®</sup> é extensivamente distribuído, com um volume médio de distribuição de aproximadamente 3 L/kg; a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 65%.

**Metabolismo:** A via de biotransformação envolve a N-demetilação e oxidação do anel aromático, seguidas por conjugação. Estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos mostraram que a principal via de metabolismo da granisetrona é inibida pelo cetoconazol, sugerindo que o metabolismo é mediado pelo subgrupo do citocromo P-450 3A.

**Eliminação:** O *clearance* é predominantemente por metabolismo hepático. A excreção urinária de **Kytril**<sup>®</sup> inalterado corresponde em média a 12% da dose, enquanto a excreção de quantidades de metabólitos corresponde a cerca de 47% da dose. O restante é

eliminado pelas fezes como metabólitos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 9 horas, com uma ampla variação interindividual.

A farmacocinética de **Kytril**<sup>®</sup> oral e intravenoso não demonstrou desvios marcantes da farmacocinética linear em doses terapêuticas de até 2,5 vezes a dose oral e até 4 vezes a dose intravenosa recomendada.

A concentração plasmática de **Kytril**<sup>®</sup> não está claramente correlacionada com a eficácia antiemética. O benefício clínico pode ser conseguido mesmo quando **Kytril**<sup>®</sup> não é detectável no plasma.

### ***Farmacocinética em populações especiais***

*Insuficiência renal:* Em pacientes com insuficiência renal grave, os dados indicam que os parâmetros farmacocinéticos após uma dose intravenosa única são geralmente similares àqueles em pacientes normais.

*Insuficiência hepática:* Em pacientes com insuficiência hepática por envolvimento neoplásico do fígado, o *clearance* plasmático total de uma dose intravenosa foi de aproximadamente a metade, em comparação a pacientes sem envolvimento hepático. A despeito destas alterações, nenhum ajuste da dose é necessário.

*Idosos:* Em pacientes idosos, após doses intravenosas únicas, os parâmetros farmacocinéticos ficaram dentro da faixa encontrada em pacientes não-idosos.

*Pacientes pediátricos:* A segurança e eficácia de **Kytril**<sup>®</sup> em comprimidos para administração oral não foram estabelecidas para crianças.

### ***Segurança pré-clínica***

**Kytril**<sup>®</sup> não se mostrou mutagênico em testes *in vivo* e *in vitro* em sistemas de mamíferos e não mamíferos, e não houve evidência de síntese de DNA não planejada indicando que **Kytril**<sup>®</sup> não é genotóxico. Ratos e cães tratados por via oral com **Kytril**<sup>®</sup>, uma vez ao dia durante 12 meses não apresentaram sinais de toxicidade quando as doses foram pelo menos 125 vezes maiores do que a dose terapêutica intravenosa ou oral. Em ratos e camundongos tratados por via oral durante toda a vida (2 anos), não foram observados efeitos adversos com doses 25 vezes maiores do que as doses terapêuticas. Em doses mais elevadas, **Kytril**<sup>®</sup> induziu a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos. Em vista desses achados **Kytril**<sup>®</sup> deve ser prescrito apenas nas doses e indicações recomendadas.

#### *Carcinogenicidade/Mutagenicidade/Comprometimento da fertilidade:*

Em ratos, **Kytril**<sup>®</sup> não apresentou efeitos prejudiciais sobre o desempenho reprodutivo, fertilidade ou desenvolvimento pré- e pós-natal.

#### *Teratogenicidade:*

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

Foi demonstrado que **Kytril**<sup>®</sup> administrado por via oral, previne as náuseas e os vômitos associados com quimioterapia oncológica em adultos e crianças de 2 a 16 anos de idade.

### Náuseas e vômitos induzidos pela irradiação

Foi demonstrado que **Kytril**<sup>®</sup> administrado por via oral é eficaz para prevenir as náuseas e os vômitos associados com irradiação corporal total ou abdominal fracionada em adultos. A eficácia em crianças não foi estabelecida em estudos clínicos controlados.

## 3. INDICAÇÕES

**Kytril**<sup>®</sup> oral é indicado para a prevenção das náuseas e vômitos agudos e tardios associados à terapia citostática.

## 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**Kytril**<sup>®</sup> é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à granisetrona ou aos excipientes.

## 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

**Kytril**<sup>®</sup> comprimidos deve ser administrado por via oral.

**Este comprimido não pode ser partido ou mastigado.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## 6. POSOLOGIA

A absorção de **Kytril**<sup>®</sup> geralmente não é influenciada pela alimentação.

### **Adultos**

**Prevenção:** 1 comprimido de 1 mg v.o. duas vezes ao dia ou 2 comprimidos de 1mg (total de 2 mg) v.o. uma vez ao dia até uma semana após o tratamento com citostáticos.

A primeira dose diária deve ser administrada na hora imediatamente anterior ao início da terapia com citostáticos.

### **Pacientes idosos**

Não são necessárias recomendações específicas.

### **Crianças**

A segurança e eficácia de **Kytril**<sup>®</sup> em comprimidos para administração oral não foram estabelecidas para crianças.

### **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**

Não são necessárias recomendações específicas para pacientes com comprometimento renal ou hepático.

## 7. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Uma vez que **Kytril**<sup>®</sup> pode reduzir a motilidade intestinal, os pacientes que apresentam evidências de obstrução intestinal subaguda devem ser cuidadosamente monitorizados após sua administração.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril**<sup>®</sup>. Estas alterações eletrocardiográficas com **Kytril**<sup>®</sup> foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes com arritmias preexistentes ou distúrbios da condução cardíaca, isto pode levar a consequências clínicas. Portanto, deve-se tomar cuidado em pacientes com comorbidades cardíacas, sob quimioterapia cardio-tóxica e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes.

Em indivíduos saudáveis, não foram observados efeitos relevantes no eletroencefalograma de repouso ou no desempenho em testes psicométricos após a administração de **Kytril**<sup>®</sup> i.v. em todas as doses testadas (até 200 ug/kg). Não há dados sobre o efeito de **Kytril**<sup>®</sup> sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

### Gravidez e lactação

**Gestação categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Embora estudos em animais não tenham demonstrado qualquer efeito teratogênico, não há estudos clínicos com **Kytril**<sup>®</sup> na gravidez humana. Não há dados sobre a excreção de **Kytril**<sup>®</sup> pelo leite materno. Portanto, **Kytril**<sup>®</sup> não deve ser administrado a mulheres que estejam grávidas ou amamentando, salvo nos casos em que o benefício terapêutico esperado para a paciente supere a possibilidade de risco para o feto ou lactente.

## 8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

### Idosos

Nenhuma recomendação especial se aplica a pacientes idosos no uso de **Kytril**<sup>®</sup>.

### Crianças

A segurança e eficácia de **Kytril**<sup>®</sup> em comprimidos para administração oral não foram estabelecidas para crianças.

### Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática, nas diversas indicações de **Kytril**<sup>®</sup>.

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Kytril**<sup>®</sup> não induziu ou inibiu o sistema de enzimas metabolizadoras de drogas do citocromo P450 em estudos com roedores, nem inibiu a atividade de nenhum dos subgrupos do P450 bem caracterizados estudados *in vitro*.

Em seres humanos, a indução de enzimas hepáticas com fenobarbital resultou em um aumento de aproximadamente um quarto no *clearance* plasmático total de **Kytril**<sup>®</sup> intravenoso. Em estudos *in vitro* em microsomas humanos, o cetoconazol inibiu a oxidação do anel oxidativo de **Kytril**<sup>®</sup>. Entretanto, considerando a ausência de uma relação farmacocinética/farmacodinâmica com a granisetrona, acredita-se que estas alterações não apresentem consequências clínicas.

**Kytril**<sup>®</sup> tem sido administrado com segurança a pacientes fazendo uso de benzodiazepínicos, neurolépticos ou antiulcerosos, comumente prescritos com

tratamentos antieméticos. Além disso, **Kytril**<sup>®</sup> não tem demonstrado qualquer interação medicamentosa aparente com quimioterapias emetogênicas.

Nenhum estudo específico sobre interação foi conduzido com pacientes anestesiados, mas **Kytril**<sup>®</sup> foi administrado com segurança com anestésicos e analgésicos comumente usados. Além disso, a atividade do citocromo P450, subfamília 3A4 (envolvido no metabolismo de alguns dos principais agentes analgésicos narcóticos) não é modificado por **Kytril**<sup>®</sup>.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril**<sup>®</sup>. Estas alterações eletrocardiográficas com **Kytril**<sup>®</sup> foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos em prolongar o intervalo QT e/ou arritmogênicos, isto poderá acarretar consequências clínicas.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Nos estudos pré-clínicos e clínicos realizados, **Kytril**<sup>®</sup> foi geralmente bem tolerado. Como ocorre com outras drogas da mesma classe, cefaléia e constipação intestinal foram observadas. Raros casos de reações de hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo e anafilaxia, também foram relatados. Elevações dos níveis de transaminases hepáticas foram observadas e em frequência similar em pacientes sob terapia comparativa. Nos estudos pré-clínicos e clínicos não houve qualquer relato de ocorrência de trombocitopenia. Nas informações de segurança pós-comercialização com uso do produto por mais de 4 milhões de pacientes, houve relato de ocorrência de 2 casos de trombocitopenia. Os dados dessa experiência pós-comercialização sobre a segurança do produto foram compatíveis com as informações de segurança obtidas nos estudos clínicos.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril**<sup>®</sup>. Estas alterações eletrocardiográficas com **Kytril**<sup>®</sup> foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia (vide itens *Precauções e advertências e Interações medicamentosas*).

## 11. SUPERDOSAGEM

Não existe antídoto específico para **Kytril**<sup>®</sup>.

Em caso de superdosagem, deve-se fazer um tratamento sintomático.

Não existem registros de casos de superdosagem com **Kytril**<sup>®</sup> oral.

## 12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

MS - 1.0100.0564

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira CRF-RJ n°. 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia

Embalado por Ivers Lee AG, Burgdorf, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

No. do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 2.0B