

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, 1211 Wien Austria	Kytril 3 mg - Injektionslösung	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 ml
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, 1211 Wien Austria	Kytril 2 mg - Filmtabletten	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Kytril 1 mg/1 ml solution injectable	1 mg	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/1 ml
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Kytril 3 mg/3 ml solution injectable	3 mg	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Kytril 1 mg comprimés pelliculés	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD, 16 Bialo Pole Str. 1618 Sofia Bulgaria	Kytril	1 mg / ml	Solução injectável/para perfusão	Via intravenosa	1 ml (1 mg/ ml) 3 ml (1 mg/ ml)
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD, 16 Bialo Pole Str. 1618 Sofia Bulgaria	Kytril	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
República Checa	Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52 170 00 Praha 7 Czech Republic	Kytril 2 mg	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
República Checa	Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52 170 00 Praha 7 Czech Republic	Kytril inj./inf	1 mg/ml	Solução injectável/ para perfusão	Via intravenosa	1 mg/1 ml

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Estónia	Roche Eesti OÜ Lõõtsa 2, 11415 Tallinn Estonia	Kytril	1 mg/ml	Concentrado para solução injectável/ para perfusão	Via intravenosa	1 mg/ml (1 ml and 3 ml)
Estónia	Roche Eesti OÜ Lõõtsa 2, 11415 Tallinn Estonia	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Finlândia	Roche Oy PL 12 02181 Espoo Finland	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Finlândia	Roche Oy PL 12 02181 Espoo Finland	Kytril	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Finlândia	Roche Oy PL 12 02181 Espoo Finland	Kytril	1 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa	5x1 ml and 5x3 ml
França	ROCHE 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Kytril 3 mg/3 ml solution injectable pour voie intraveineuse	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml
França	ROCHE 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Kytril 1 mg/ comprimé pelliculé	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
França	ROCHE 52 Boulevard du Parc 92521 NEUILLY SUR SEINE cedex France	Kytril 2 mg comprimé pelliculé	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany	Kevatril 1 mg/1 ml Injektionslösung	1 mg	Solução injectável	Via intravenosa	1 ml
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany	Kevatril Filmtabletten 2 mg	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany	Kevatril 3 mg/3 ml Injektionslösung	3 mg	Solução injectável	Via intravenosa	3 ml
Grécia	Roche (Hellas ) A.E. Alamanas 4 & Delfon, 15125 Maroussi Greece	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Grécia	Roche (Hellas ) A.E. Alamanas 4 & Delfon, 15125 Maroussi Greece	Kytril	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Grécia	Roche (Hellas ) A.E. Alamanas 4 & Delfon, 15125 Maroussi Greece	Kytril	1 mg/1 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/1 ml
Grécia	Roche (Hellas ) A.E. Alamanas 4 & Delfon, 15125 Maroussi Greece	Kytril	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml
Hungria	Roche (Hungary) Ltd H-2040 Budaörs Edison u. 1. Hungary	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Hungria	Roche (Hungary) Ltd H-2040 Budaörs Edison u. 1. Hungary	Kytril	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml
Irlanda	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW, United Kingdom	Kytril Tablets 1mg	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Irlanda	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW, United Kingdom	Kytril Tablets 2mg	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Irlanda	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW, United Kingdom	Kytril Ampoules 1 mg/1 ml concentrate for solution for infusion or injection	1 mg/1 ml	Concentrado para solução para perfusão/injectável	Via intravenosa	1 ml contains 1 mg granisetron (hydrochloride) 1 mg contains 9 mg sodium chloride = 3.54 mg sodium
Irlanda	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW, United Kingdom	Kytril Infusion 3 mg/3 ml concentrate for solution for infusion or injection	3 mg/3 ml	Concentrado para solução para perfusão/injectável	Via intravenosa	3 ml contains 3 mg granisetron (hydrochloride) 3 ml contains 27 mg sodium chloride = 10.62 mg sodium
Itália	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Italy	Kytril	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml
Itália	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Italy	Kytril	1 mg/1 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/1 ml
Itália	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Italy	Kytril	3 mg/5 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/5 ml

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Itália	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Italy	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Itália	Roche S.p.A. Piazza Durante 11 20131 Milano Italy	Kytril	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Letónia	Roche Latvija SIA G. Astras 8b Riga, LV-1082 Latvia	Kytril 1 mg/ml solution for injection	1 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Letónia	Roche Latvija SIA G. Astras 8b Riga, LV-1082 Latvia	Kytril 1 mg film-coated tablets	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Lituânia	UAB "Roche Lietuva" J. Jasinskio 16b, LT-01112 Vilnius Lithuania	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Lituânia	UAB "Roche Lietuva" J. Jasinskio 16b, LT-01112 Vilnius Lithuania	Kytril	1 mg/ml	Solução injectável/ para perfusão	Via intravenosa	1 mg/1 ml
Lituânia	UAB "Roche Lietuva" J. Jasinskio 16b, LT-01112 Vilnius Lithuania	Kytril	3 mg/3 ml	Solução injectável/ para perfusão	Via intravenosa	3 mg/3 ml
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Kytril 1 mg/1 ml solution injectable	1 mg	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/1 ml
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Kytril 3 mg/3 ml solution injectable	3 mg	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Kytril 1 mg comprimés pelliculés	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Malta	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW, United Kingdom	Kytril Tablets 1mg	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Malta	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW, United Kingdom	Kytril Injection 3 mg/3 ml	3 mg/3 ml	Concentrado para solução para perfusão/injectável	Via intravenosa	1 ml contains 1mg granisetron (hydrochloride)
Holanda	Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden Netherlands	Kytril i.v. 3 mg = 3 ml, oplossing voor injectie 1 mg/ml	1 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Holanda	Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden Netherlands	Kytril i.v. 1 mg = 1 ml, oplossing voor injectie 1 mg/ml	1 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Holanda	Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden Netherlands	Kytril 1 mg tabletten, omhulde tabletten	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Holanda	Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden Netherlands	Kytril 2 mg tabletten, omhulde tabletten	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda Estrada nacional 249-1, 2720-413, Amadora Portugal	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda Estrada nacional 249-1, 2720-413, Amadora Portugal	Kytril	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda Estrada nacional 249-1, 2720-413, Amadora Portugal	Kytril	1 mg/1 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 ml (1 mg/1 ml)
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda Estrada nacional 249-1, 2720-413, Amadora Portugal	Kytril	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 ml (3 mg/3 ml)
Roménia	Roche Romania SRL 9-9A Dimitrie Pompei Street, Building 19, Entrance B, 3rd Floor, Sector (District) 2, Bucharest Romania	Kytril 1 mg	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Roménia	Roche Romania SRL 9-9A Dimitrie Pompei Street, Building 19, Entrance B, 3rd Floor, Sector (District) 2, Bucharest Romania	Kytril	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	3 mg/3 ml (1 mg/ml)
Eslováquia	Roche Slovensko s.r.o. Cintorínska 3/A Bratislava Slovak Republic	Kytril 1 mg	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Eslováquia	Roche Slovensko s.r.o. Cintorínska 3/A Bratislava Slovak Republic	Kytril 2 mg	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Eslováquia	F.Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Switzerland	Kytril INJ/INF	1 mg/1 ml	Concentrado para solução para perfusão/injectável	Via intravenosa	1 mg/1 ml
Eslovénia	Roche farmacevtska družba d.o.o. Vodovodna cesta 109 1000 Ljubljana Slovenia	Kytril 2 mg filmsko obložene tablete	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	

<b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma Farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
Eslovénia	Roche farmacevtska družba d.o.o. Vodovodna cesta 109 1000 Ljubljana Slovenia	Kytril 1 mg/1 ml raztopina za injiciranje	1 mg/1 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Eslovénia	Roche farmacevtska družba d.o.o. Vodovodna cesta 109 1000 Ljubljana Slovenia	Kytril 3 mg/3 ml raztopina za injiciranje	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Espanha	Roche Farma S.A. C/ Eucalipto 33 28016 Madrid Spain	Kytril 1 mg comprimidos recubiertos con película	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Espanha	Roche Farma S.A. C/ Eucalipto 33 28016 Madrid Spain	Kytril 1 mg/1 ml solución inyectable	1 mg/1 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Espanha	Roche Farma S.A. C/ Eucalipto 33 28016 Madrid Spain	Kytril 3 mg/3 ml solución inyectable	3 mg/3 ml	Solução injectável	Via intravenosa	1 mg/ml
Suécia	Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm Sweden	Kytril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Suécia	Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm Sweden	Kytril	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Suécia	Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm Sweden	Kytril	1 mg/ml	Solução injectável	Via intravenosa	5 x 1 ml 5 x 3 ml

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Reino Unido	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom	Kytril Tablets 1 mg	1 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Reino Unido	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom	Kytril Tablets 2 mg	2 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Reino Unido	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom	Kytril Ampoule 1 mg/1 ml	1 mg/1 ml	Concentrado para solução para perfusão/injectável	Via intravenosa	1 ml contains 1mg granisetron (hydrochloride)
Reino Unido	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom	Kytril Infusion 3 mg/ml	3 mg/3 ml	Concentrado para solução para perfusão/injectável	Via intravenosa	1 mg of granisetron per 1 ml solution

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS  
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO  
APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Kytril e nomes associados (ver Anexo I)***

O granisetrom, o ingrediente activo do Kytril, é um antagonista altamente selectivo dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>) e apresenta uma potente actividade antiemética.

O Kytril foi aprovado pela primeira vez na Europa, em França, a 12 de Abril de 1991, através do procedimento nacional. Posteriormente, a aprovação nacional foi obtida na maioria dos países da UE.

Na Europa, o medicamento está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película (1 mg e 2 mg) e soluções injectáveis (1 mg/1 ml, h3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml e 3 mg/5 ml). É possível que nem todas as dosagens estejam registadas em todos os Estados-Membros da UE.

Como o Kytril (granisetrom) foi incluído na lista de medicamentos para a harmonização dos RCM elaborada pelo CMD(h), de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros, a Comissão Europeia notificou a Agência Europeia de Medicamentos relativamente a uma consulta oficial para arbitragem prevista nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM) autorizados a nível nacional e, assim, harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

A maior parte dos doentes submetidos a quimioterapia e radioterapia sofre de náuseas e vómitos, que podem ser classificados como:

- Início agudo: a ocorrer no espaço de 24 horas após a administração inicial da quimioterapia ou da radioterapia,
- Início tardio: a ocorrer no espaço de 24 horas a vários dias após a administração da quimioterapia ou da radioterapia.

As náuseas e vómitos no pós-operatório (NVPO) são definidos como náuseas e/ou vómitos com ocorrência no espaço de 24 horas após a cirurgia.

Abordamos de seguida a harmonização dos RCM existentes a nível das secções clínicas, relativamente aos comprimidos revestidos por película e soluções injectáveis do Kytril:

#### **Seccão 4.1 – Indicações terapêuticas**

O CHMP sancionou o tratamento e a prevenção das NVAQ (náuseas e vómitos associados à quimioterapia) e das NVAR (náuseas e vómitos associados à radioterapia) agudos para ambas as formulações – comprimidos e soluções injectáveis.

O titular da AIM forneceu provas adicionais que suportam a utilização do granisetrom apenas na prevenção das NVAQ e NVAR tardios e não no tratamento das NVAQ e NVAR tardios no caso de ambas as formulações.

Com base na evidência fornecida, a utilização do Kytril nas NVPO foi restringida exclusivamente à formulação da solução injectável. Não se recomenda a administração por via oral do granisetrom nas NVPO.

Considerando a recomendação do CHMP e as propostas do titular da AIM, foi acordado o seguinte texto para a indicação em adultos, relativamente às seguintes formas farmacêuticas - comprimidos e soluções injectáveis:

### Comprimidos:

*“Kytril comprimidos revestidos por película são indicados em adultos para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia e à radioterapia.*

*Kytril comprimidos revestidos por película são indicados em adultos para a prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia.”*

*Solução injectável:*

*“Kytril solução injectável é indicada em adultos para a prevenção e tratamento de*

- náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia e à radioterapia.*
- náuseas e vômitos no pós-operatório.*

*Kytril solução injectável é indicada para a prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia.”*

### População pediátrica:

Permanece por estabelecer a segurança e eficácia de Kytril comprimidos em crianças e não existem dados disponíveis.

O titular da AIM propôs também Kytril solução injectável para crianças com idade igual ou superior a 2 anos, para a prevenção e tratamento de NVAQ agudos, que foi aceite pelo CHMP.

O tratamento de NVAQ tardios não foi analisado em ensaios clínicos. Com base nos dados disponíveis, a indicação relativa a Kytril solução injectável no tratamento e prevenção de NVAQ tardios não foi aceite pelo CHMP.

O RCM não recomenda Kytril solução injectável para uso pediátrico nas NVAR e NVPO.

Por conseguinte, a seguinte indicação pediátrica foi aceite pelo CHMP, exclusivamente para Kytril solução injectável:

*“Kytril solução injectável é indicado em crianças com idade igual ou superior a 2 anos para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia.”*

### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

O texto harmonizado proposto pelo titular da AIM foi aceite pelo CHMP tanto para os comprimidos, como para a solução injectável.

Na sequência de uma revisão dos dados disponíveis, o titular da AIM concluiu que não deve ser recomendada a utilização de Kytril por via oral nas NVPO, tendo recebido o apoio do CHMP. Com base nos dados fornecidos pelo titular da AIM, o CHMP não considerou aceitável a via de administração intramuscular.

A experiência clínica existente é insuficiente para recomendar a administração de Kytril comprimidos a crianças nas NVAQ, NVAR ou NVPO.

Contudo, conforme acordado pelo CHMP, a administração de Kytril solução injectável é recomendada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, apenas para a prevenção e tratamento de NVAQ agudos. A evidência clínica existente é insuficiente para recomendar a administração de Kytril solução injectável a crianças para a prevenção e tratamento de NVAR e NVPO.

O titular da AIM também incluiu a recomendação do CHMP de que o Kytril deve ser utilizado com alguma precaução nos doentes com insuficiência hepática.

### **Secção 4.3 – Contra-indicações**

De acordo com a actual norma orientadora europeia relativa ao RCM (Setembro de 2009), foi incluída a seguinte contra-indicação: "hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes".

O RCM não incluiu as reacções de sensibilidade cruzada como uma contra-indicação para o Kytril. Em vez disso, incluiu um texto adequado na secção referente às advertências e precauções (secção 4.4) do RCM harmonizado da UE. Este facto está em conformidade com as recomendações e texto da norma orientadora relativa ao RCM.

Dado que não existem estudos em mulheres grávidas, desconhece-se se o granisetrom é excretado no leite. Por conseguinte, o CHMP sancionou a não inclusão da gravidez/aleitamento como uma contra-indicação na secção 4.3 e a sua inclusão como informação na secção 4.6 (gravidez e aleitamento).

### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Dado ser reconhecido o facto de os antagonistas da 5-HT<sub>3</sub> diminuírem a motilidade intestinal, o qual está reflectido na literatura científica, o CHMP sancionou a proposta do titular da AIM no sentido de monitorizar os doentes com sinais de obstrução intestinal subaguda após a administração do Kytril.

O CHMP também sancionou a proposta de que devem ser tomadas precauções nos doentes com co-morbidades cardíacas ou quimioterapia cardiotoxicidade e/ou anomalias dos electrólitos concomitantes.

Com base na possibilidade teórica de reacções de sensibilidade cruzada com o granisetrom, o titular da AIM propôs a inclusão de declarações de precaução nesta secção do RCM.

### **Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

É necessário tomar precauções ao administrar medicação conhecida por prolongar o intervalo QT, concomitantemente com os antagonistas da 5-HT<sub>3</sub>, como o Kytril. O texto relativo ao prolongamento do intervalo QT e aos antagonistas da 5-HT<sub>3</sub> foi revisto e aprovado no âmbito do procedimento ao abrigo do artigo 46.º e o texto aprovado relativo ao prolongamento do intervalo QTc foi incluído tanto na secção 4.5, como nas secções 4.4 e 4.8.

### **Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento**

Não existem estudos em mulheres grávidas e desconhece-se se o Kytril é excretado no leite materno humano. Com base nos dados apresentados, o CHMP concordou que a utilização do Kytril deve, preferencialmente, ser evitada durante a gravidez.

### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O texto do RCM proposto reflecte as recomendações sobre a secção 4.7 incluídas na norma orientadora europeia relativa ao RCM.

### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

No âmbito do programa de desenvolvimento, foram realizados quatro estudos clínicos em dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo (Estudos 276, 278, 285 e 503). Foi realizada uma análise agregada para os estudos 276 e 278.

Os termos hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia e urticária) e obstipação foram incluídos no RCM proposto, dado que estão incluídos na maioria dos RCM, sendo também suportados por textos de referência e pela Folha de Dados Nuclear (CDS, Core Data Sheet). O termo "dor de cabeça" foi incluído dado que é claramente descrito nos estudos clínicos e na literatura como um acontecimento adverso muito frequente. O CHMP também sancionou a inclusão de insónia no RCM como acontecimento adverso, na medida em que, no estudo clínico 285, ocorreu com uma frequência superior a 2 % em comparação com placebo. O titular da AIM também propôs a

inclusão de "exantema cutâneo" como uma reacção adversa medicamentosa pouco frequente. Com base exclusivamente na reacção de hipersensibilidade, o CHMP aceitou a inclusão de exantema cutâneo na lista.

Obteve-se evidência insuficiente relativamente aos acontecimentos adversos agitação, ansiedade, arritmias, dor torácica, coma, tonturas, disgeusia, hipotensão/hipertensão, síncope e/ou sonolência, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, fadiga e fraqueza/astenia/cansaço, sintomas do tipo gripal, edema e dor nos doentes tratados com o Kytril. Por conseguinte, o CHMP concordou que estes termos poderiam ser excluídos do RCM.

O texto do RCM relativo ao prolongamento do intervalo QT foi acordado através do procedimento ao abrigo do artigo 46.º, conforme apresentado de seguida: "Quanto a outros antagonistas da 5-HT<sub>3</sub>, foram notificadas alterações do ECG, incluindo o prolongamento do intervalo QT, com o Kytril (ver secções 4.4 e 4.5)." O CHMP sancionou a proposta do titular da AIM no sentido de colocar os prolongamentos do intervalo QT como uma descrição de acontecimentos adversos seleccionados, porque as modificações do ECG observadas, incluindo o prolongamento do intervalo QT, foram menores e, de um modo geral, sem importância clínica. Contudo, podem potencialmente tornar-se significativas nas subpopulações de maior risco, tais como doentes com co-morbilidades cardíacas, doentes a receber quimioterapia cardiotoxicidade ou doentes com anomalias dos electrólitos concomitantes, conforme descrito na secção 4.4.

O RPS de partilha do trabalho que abrange o período de 19 de Fevereiro de 2006 a 19 de Dezembro de 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) refere-se a um relatório de caso relativo a uma reacção extrapiramidal após a administração do granisetrom. O RPS 1028611 descreve também em pormenor um episódio de distonia após a administração de granisetrom. Em resposta à LdQP (lista de questões pendentes), o titular da AIM discutiu os próprios dados de segurança, bem como os dados incluídos em ensaios publicados e bases de dados devidamente conhecidas, tendo-se acordado a inclusão das reacções extrapiramidais como um acontecimento adverso na secção 4.8 do RCM. Considerando a falta de dados relativos à distonia, o CHMP concordou com o titular da AIM no sentido de, para já, não incluir este efeito indesejável no RCM proposto.

Além disso, após discussão adicional do CHMP, a diarreia (acontecimento adverso notificado com frequência nos estudos agregados 276 e 278 e no resumo integrado da segurança) e as elevações das transaminases hepáticas (observadas na CDS) foram igualmente incluídas como reacções adversas.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM no sentido de não incluir sintomas hipotéticos enumerados numa minoria de RCM e de manter a coerência com o texto apresentado na CDS.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

Apesar da existência de algumas diferenças a nível da redacção, não existem discrepâncias significativas nesta secção. Os dados clínicos não foram considerados suficientemente relevantes para suportar a utilização do Kytril para as NVAR ou as NVPO em doentes pediátricos.

#### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

O CHMP considerou que o texto proposto pelo titular da AIM na secção 5.2 é aceitável com a adição de que a farmacocinética da administração oral é linear até 2,5 vezes a dose recomendada em adultos e também de que a concentração plasmática não se correlaciona de forma inequívoca com a eficácia antiemética da substância, para as formulações tanto dos comprimidos, como da solução injectável.

A farmacocinética na população pediátrica com administração intravenosa foi analisada e descrita como sendo semelhante à observada nos doentes adultos. Tendo em conta os poucos ensaios clínicos realizados em crianças, o CHMP aceitou não ser necessário mencionar uma faixa etária.

### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

Mediante pedido do CHMP, o titular da AIM submeteu novamente os dados de reprodução e uma Apresentação Não-Clínica actualizada. Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* não demonstraram um efeito genotóxico do Kytril em células de mamíferos. Actualmente, considera-se que são infundadas as suspeitas de que o Kytril pode causar cancro nos seres humanos.

Tendo em conta os comentários do CHMP, o texto da secção 5.3 foi alterado pelo titular da AIM, considerando as margens de segurança baseadas em mg/kg e as durações adequadas do estudo.

### ***Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo***

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Kytril e nomes associados (ver Anexo I).

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

*Excipientes:*

Cada comprimido contém 69,38 mg de lactose mono-hidratada.  
Cada comprimido contém 138,76 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, triangulares biconvexos com a impressão "K1" num dos lados.

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, triangulares biconvexos com a impressão "K2" num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Kytril comprimidos revestidos por película está indicado em adultos na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia e à radioterapia.

Kytril comprimidos revestidos por película está indicado em adultos na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

1 mg duas vezes ao dia ou 2 mg uma vez ao dia até uma semana após a radioterapia ou quimioterapia. A primeira dose de Kytril deve ser administrada no prazo de 1 hora antes do início da terapêutica. A dexametasona tem sido utilizada concomitantemente em doses até 20 mg uma vez por dia por via oral.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia dos comprimidos de granisetrom em crianças não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Doentes idosos e com compromisso renal*

Não são necessárias precauções especiais de utilização em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal ou hepático.

### *Afecção hepática*

Até à data não existe evidência de incidência aumentada de acontecimentos adversos em doentes com perturbações hepáticas. Com base na sua cinética, embora não seja necessário nenhum ajuste posológico, o granisetrom deve ser usado com uma certa precaução neste grupo de doentes (ver secção 5.2).

### Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Dado que o granisetrom pode reduzir a motilidade do cólon, após a sua administração os doentes com sinais de obstrução intestinal sub-aguda devem ser monitorizados.

Tal como para outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, foram notificados casos de alterações do ECG, incluindo prolongamento do intervalo QT, com o granisetrom. Em doentes com arritmias pré-existentes ou perturbações da condução cardíaca, aqueles efeitos podem ter consequências clínicas. Assim, deve ter-se precaução em doentes com co-morbilidades cardíacas, sob quimioterapia cardiotoxicidade e/ou com anomalias electrolíticas concomitantes (ver secção 4.5).

Foi notificada sensibilidade cruzada entre os antagonistas do 5-HT<sub>3</sub> (p.e. dolasetrom, ondansetrom).

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### *População pediátrica*

Não existe evidência clínica suficiente para recomendar a administração destes comprimidos a crianças.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Tal como para outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, foram notificados casos de alterações do ECG, incluindo prolongamento do QT, com granisetrom. Em doentes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou que sejam arritmogénicos podem existir consequências clínicas (ver secção 4.4).

Em estudos em indivíduos saudáveis não houve evidência de qualquer interacção entre granisetrom e benzodiazepinas (lorazepam), neurolépticos (haloperidol) ou medicamentos anti-ulcerosos (cimetidina). Adicionalmente o granisetrom não demonstrou qualquer interacção medicamentosa aparente com quimioterapias emetogénicas para o cancro.

Não foram realizados estudos específicos de interacção em doentes anestesiados.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de granisetrom em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de granisetrom durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se granisetrom ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Como medida de precaução não deve recomendar-se a amamentação durante o tratamento com Kytril.

### Fertilidade

O granisetrom não teve efeito nocivo no desempenho reprodutivo ou fertilidade dos ratos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Kytril sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Sumário do perfil de segurança

As reacções adversas mais frequentemente notificadas com Kytril são cefaleias e obstipação, que podem ser transitórias. Alterações do ECG, incluindo prolongamento do QT, foram notificadas com Kytril (ver secções 4.4 e 4.5).

##### Tabela sumária das reacções adversas

A seguinte tabela de reacções adversas listadas é derivada de ensaios clínicos e dados de pós-comercialização associados a Kytril e outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>.

As categorias de frequência são as seguintes:

Muito frequente:  $\geq 1/10$

Frequente:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Pouco frequente:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

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

Muito raro ( $< 1/10.000$ )

<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	
<i>Pouco frequente</i>	Reacções de hipersensibilidade, p.e. anafilaxia, urticária
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>	
<i>Frequente</i>	Insónia
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	
<i>Muito frequente</i>	Cefaleia
<i>Pouco frequente</i>	Reacções extrapiramidais
<b><i>Cardiopatias</i></b>	
<i>Pouco frequente</i>	Prolongamento QT
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	
<i>Muito frequente</i>	Obstipação
<i>Frequente</i>	Diarreia
<b><i>Afecções hepatobiliares</i></b>	
<i>Frequente</i>	Aumento das transaminases hepáticas*
<b><i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>	

<i>Pouco frequente</i>	Erupção cutânea
------------------------	-----------------

\*Ocorreu com uma frequência semelhante em doentes a receber a terapêutica comparadora

#### Descrição de reacções adversas seleccionadas

Tal como para outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, com granisetrom foram notificadas alterações do ECG, incluindo prolongamento do QT (ver secções 4.4 e 4.5).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico para o Kytril. Em caso de sobredosagem com os comprimidos, deve administrar-se tratamento sintomático. Foi relatado o uso de doses de Kytril até 38,5 mg em injeção única, com sintomas de cefaleias ligeiras mas sem notificação de qualquer outra consequência.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, Antagonistas da serotonina (5HT<sub>3</sub>).  
Código ATC: A04AA02.

#### Mecanismos neurológicos, náuseas e vômitos mediados por serotonina

A serotonina é o principal neurotransmissor responsável pela emese após quimioterapia ou radioterapia. Os receptores 5-HT<sub>3</sub> estão localizados em 3 sítios: terminais nervosos vagais no tracto gastrointestinal e zonas activadoras dos quimiorreceptores localizados na área *postrema* e o *nucleus tractus solidarius* do centro do vômito no tronco cerebral. As zonas activadoras dos quimiorreceptores estão localizadas na extremidade caudal do quarto ventrículo (área *postrema*). Esta estrutura carece de uma barreira hematoencefálica eficaz e irá detectar agentes eméticos na circulação sistémica e no líquido cefalorraquidiano. O centro do vômito está localizado nas estruturas medulares do tronco cerebral. Recebe importantes sinais das zonas activadoras dos quimiorreceptores e sinais vagais e do simpático a partir do intestino.

Após a exposição a radiação ou substâncias citotóxicas, a serotonina (5-HT) é libertada das células enterocromafins na mucosa do intestino delgado, que se encontram adjacentes aos neurónios vagais aferentes nos quais se localizam os receptores 5-HT<sub>3</sub>. A serotonina libertada activa os neurónios vagais via receptores 5-HT<sub>3</sub> que finalmente conduzem a uma resposta emética grave mediada pela zona activante dos quimiorreceptores na área *postrema*.

#### Mecanismo de acção

O granisetrom é um antiemético potente e altamente selectivo dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>). Estudos efectuados com marcadores radioactivos demonstraram que o granisetrom possui uma afinidade negligenciável em relação a outros tipos de receptores, incluindo os locais de ligação 5-HT e D<sub>2</sub> da dopamina.

#### Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia

O granisetrom administrado por via oral demonstrou prevenir as náuseas e os vômitos associados a quimioterapia para o cancro em adultos.

#### Náuseas e vômitos no pós-operatório

O granisetrom administrado por via oral demonstrou ser eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório em adultos.

#### Propriedades farmacológicas do granisetrom

Foi notificada interacção com neurotrópicos e outras substâncias activas através da sua actividade sobre o citocromo P450 (ver secção 4.5).

Estudos *in vitro* demonstraram que a sub-família 3A4 do citocromo P450 (envolvida no metabolismo de alguns dos principais agentes narcóticos) não é modificada pelo granisetrom. Embora o cetoconazol tenha demonstrado inibir a oxidação do anel aromático do granisetrom *in vitro*, esta acção não é considerada clinicamente relevante.

Embora tenha sido observado o prolongamento do intervalo QT com antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (ver secção 4.4), este efeito é de tal frequência e magnitude que não comporta significado clínico em indivíduos normais. Não obstante, é recomendável a monitorização quer do ECG quer de alterações clínicas ao tratar doentes concomitantemente com fármacos conhecidos por prolongarem o QT (ver secção 4.5).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da administração oral é linear até 2,5 vezes a dose recomendada nos adultos. É evidente a partir dos extensos estudos de determinação da dose, que a eficácia antiemética não se correlaciona inequivocamente com as doses administradas nem com as concentrações plasmáticas do granisetrom.

Um aumento de quatro vezes a dose profiláctica inicial de granisetrom não fez qualquer diferença em termos da proporção de doentes que respondeu ao tratamento ou da duração do controlo dos sintomas.

### Absorção

A absorção de granisetrom é rápida e completa, embora a biodisponibilidade oral seja reduzida a cerca de 60% como resultado do efeito de primeira passagem. A biodisponibilidade oral normalmente não é influenciada pelos alimentos.

### Distribuição

O granisetrom é amplamente distribuído, com um volume médio de distribuição de aproximadamente 3 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 65%.

### Biotransformação

O granisetrom é primariamente metabolizado no fígado por oxidação seguido de conjugação. Os principais componentes são o 7-OH-granisetrom e os seus conjugados sulfato e glucoronido. Embora tenham sido observadas propriedades antieméticas para o 7-OH-granisetrom e indazolina N-desmetil granisetrom, é pouco provável que estes contribuam significativamente para a actividade farmacológica do granisetrom no Homem.

Estudos microssomais hepáticos *in vitro* revelam que a principal via metabólica do granisetrom é inibida pelo cetoconazol, sugerindo um metabolismo mediado pela sub-família 3A do citocromo P450 (ver secção 4.5).

### Eliminação

A depuração é predominantemente realizada por metabolização hepática. A excreção urinária de granisetrom inalterado é cerca de 12% da dose, enquanto que a dos metabolitos é cerca de 47% da dose. O restante é excretado sob a forma de metabolitos pelas fezes. Em doentes a semi-vida plasmática média pelas vias oral e intravenosa é de aproximadamente 9 horas com uma grande variabilidade inter-individual.

### Farmacocinética em populações especiais

#### *Insuficiência renal*

Em doentes com insuficiência renal grave os dados indicam que após uma única dose intravenosa os parâmetros farmacocinéticos são geralmente semelhantes aos dos indivíduos normais.

#### *Afecção hepática*

Em doentes com afecção hepática devido a envolvimento neoplásico do fígado, a depuração plasmática total de uma dose intravenosa foi reduzida em aproximadamente metade, comparativamente com a de indivíduos sem envolvimento hepático. Apesar destas diferenças, não é necessário ajuste posológico (ver secção 4.2).

### *População pediátrica*

Os comprimidos não são recomendados em crianças.

### *Doentes idosos*

Após uma dose intravenosa única em doentes idosos, os parâmetros farmacocinéticos mantiveram-se dentro do intervalo encontrado em indivíduos não idosos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram risco especial para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade. Estudos de carcinogenicidade não revelaram risco especial para os seres humanos quando utilizado na dose humana recomendada. Contudo, quando administrado em doses superiores e durante um período de tempo prolongado, o risco de carcinogenicidade não pode ser excluído.

Um estudo em canais iónicos cardíacos humanos clonados mostrou que o granisetrom tem o potencial para afectar a repolarização cardíaca via bloqueio dos canais de potássio HERG. Foi demonstrado que o granisetrom bloqueia quer os canais de cálcio quer os canais de potássio, o que potencialmente afecta a despolarização e repolarização através do prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT. Estes dados ajudam a clarificar os mecanismos moleculares pelos quais algumas das alterações do ECG (particularmente o prolongamento QT e QRS) ocorrem associadas com esta classe de agentes. Contudo, não existe alteração da frequência cardíaca, pressão arterial ou traçado ECG. Se ocorrerem alterações, estas não têm geralmente significado clínico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters - [A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site*

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/3 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/5 ml solução injectável  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância activa é o granisetrom.

Cada ml de solução injectável contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada ml de solução injectável contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada ml de solução injectável contém 3 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada ml de solução injectável contém 0,6 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

A solução injectável é um líquido límpido, incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Kytril solução injectável está indicado em adultos na prevenção e tratamento de:

- náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia e à radioterapia
- náuseas e vômitos no pós-operatório.

Kytril solução injectável está indicado na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia e radioterapia.

Kytril solução injectável é indicado em crianças com 2 ou mais anos de idade na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia (NVIO e NVIR)*

*Prevenção (náuseas nas fases aguda e tardia)*

Deve ser administrada uma dose de 1-3 mg (10-40 µg/kg) de solução injectável de Kytril por injeção intravenosa lenta ou por perfusão intravenosa diluída 5 minutos antes do início da quimioterapia. A solução deve ser diluída para 5 ml por mg.

*Tratamento (náuseas na fase aguda)*

Deve ser administrada uma dose de 1-3 mg (10-40 µg/kg) de solução injectável de Kytril por injeção intravenosa lenta ou por perfusão intravenosa diluída e administrada durante 5 minutos. A solução deve ser diluída para 5 ml por mg. Podem ser administradas doses de manutenção adicionais de solução injectável de Kytril com um intervalo de pelo menos 10 minutos. A dose máxima a ser administrada não deverá exceder 9 mg no período de 24 horas.

*Combinação com um adrenocorticosteróide*

A eficácia de granisetrom parentérico pode ser reforçada por uma dose intravenosa adicional de um adrenocorticosteróide, por exemplo, 8-20 mg de dexametasona administrados antes do início

da terapêutica citostática, ou 250 mg de metilprednisolona administrados antes do início da quimioterapia e imediatamente após o fim da mesma.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Kytril solução injectável em crianças com 2 ou mais anos de idade foi bem estabelecida para a prevenção e tratamento (controlo) de náuseas e vômitos associados à quimioterapia na fase aguda e na prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia. Uma dose de 10-40 µg/kg de peso corporal (até 3 mg) deve ser administrada por perfusão intravenosa, diluída em 10-30 ml de líquido de perfusão e administrada durante 5 minutos antes do início da quimioterapia. Se necessário poderá ser administrada uma dose adicional no período de 24 horas. Esta dose adicional deverá ser administrada com um intervalo de pelo menos 10 minutos após a perfusão inicial.

#### *Náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO)*

Deve administrar-se uma dose de 1 mg (10 µg/kg) de solução injectável de Kytril por injeção intravenosa lenta. A dose máxima de Kytril a ser administrada em 24 horas não deverá exceder os 3 mg.

Para a prevenção de NVPO, a administração deverá ser completa antes da indução da anestesia.

#### *População pediátrica*

Os dados actualmente disponíveis estão disponíveis na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não há evidência clínica suficiente para recomendar a administração da solução injectável a crianças na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO).

#### *Populações especiais*

##### *Doentes idosos e com compromisso renal*

Não são necessárias precauções especiais de utilização em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal ou hepático.

#### *Afecção hepática*

Até à data não existe evidência de incidência aumentada de acontecimentos adversos em doentes com perturbações hepáticas. Com base na sua cinética, embora não seja necessário nenhum ajuste posológico, o granisetrom deve ser usado com uma certa precaução neste grupo de doentes (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

A administração pode ser quer por injeção intravenosa lenta (durante 30 segundos) quer por perfusão intravenosa diluída em 20 a 50 ml de líquido de perfusão e administrada durante 5 minutos.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Dado que o granisetrom pode reduzir a motilidade do cólon, após a sua administração os doentes com sinais de obstrução intestinal sub-aguda devem ser monitorizados.

Tal como para outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, foram notificados casos de alterações do ECG, incluindo prolongamento do intervalo QT, com o granisetrom. Em doentes com arritmias pré-existentes ou perturbações da condução cardíaca, estes efeitos podem ter consequências clínicas. Assim, deve ter-se precaução em doentes com co-morbilidades cardíacas, sob quimioterapia cardiotoxicidade e/ou com anomalias electrolíticas concomitantes (ver secção 4.5).

Foi notificada sensibilidade cruzada entre os antagonistas do 5-HT<sub>3</sub> (p.e. dolasetrom, ondansetrom).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Tal como para outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, foram notificados casos de alterações do ECG, incluindo prolongamento do QT, com granisetrom. Em doentes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou que sejam arritmogénicos podem existir consequências clínicas (ver secção 4.4).

Em estudos em indivíduos saudáveis não houve evidência de qualquer interacção entre granisetrom e benzodiazepinas (lorazepam), neurolépticos (haloperidol) ou medicamentos anti-ulcerosos (cimetidina). Adicionalmente o granisetrom não demonstrou qualquer interacção medicamentosa aparente com quimioterapias emetogénicas para o cancro.

Não foram realizados estudos específicos de interacção em doentes anestesiados.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de granisetrom em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de granisetrom durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se granisetrom ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Como medida de precaução não deve recomendar-se a amamentação durante o tratamento com Kytril.

##### Fertilidade

O granisetrom não teve efeito nocivo no desempenho reprodutivo ou fertilidade dos ratos.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que Kytril afecte a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Sumário do perfil de segurança

As reacções adversas mais frequentemente notificadas com Kytril são cefaleias e obstipação, que podem ser transitórias. Alterações do ECG, incluindo prolongamento do QT, foram notificadas com Kytril (ver secções 4.4 e 4.5).

##### Tabela sumária das reacções adversas

A seguinte tabela de reacções adversas listadas é derivada de ensaios clínicos e dados de pós-comercialização associados a Kytril e outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>.

As categorias de frequência são as seguintes:

Muito frequente:  $\geq 1/10$

Frequente:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Pouco frequente:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

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

Muito raro ( $< 1/10.000$ )

<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	
<i>Pouco frequente</i>	Reacções de hipersensibilidade, p.e. anafilaxia, urticária
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>	
<i>Frequente</i>	Insónia

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequente	Cefaleia
Pouco frequente	Reacções extrapiramidais
<b>Cardiopatias</b>	
Pouco frequente	Prolongamento QT
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequente	Obstipação
Frequente	Diarreia
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Frequente	Aumento das transaminases hepáticas*
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequente	Erupção cutânea

\*Ocorreu com uma frequência semelhante em doentes a receber a terapêutica comparadora

#### Descrição de reacções adversas seleccionadas

Tal como para outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, com granisetrom foram notificadas alterações do ECG incluindo prolongamento do QT (ver secções 4.4 e 4.5).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico para o Kytril. Em caso de sobredosagem com a injeção deve administrar-se tratamento sintomático. Foi relatado o uso de doses de Kytril até 38,5 mg em injeção única, com sintomas de cefaleias ligeiras mas sem notificação de qualquer outra consequência.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e antivertiginosos, Antagonistas da serotonina (5HT<sub>3</sub>).  
Código ATC: A04AA02

#### Mecanismos neurológicos, náuseas e vômitos mediados por serotonina

A serotonina é o principal neurotransmissor responsável pela emese após quimioterapia ou radioterapia. Os receptores 5-HT<sub>3</sub> estão localizados em 3 sítios: terminais nervosos vagais no tracto gastrointestinal e zonas activantes dos quimiorreceptores localizados na área *postrema* e o *nucleus tractus solidarius* do centro do vômito no tronco cerebral. As zonas activadoras dos quimiorreceptores estão localizadas na extremidade caudal do quarto ventrículo (área *postrema*). Esta estrutura carece de uma barreira hematoencefálica eficaz e irá detectar agentes eméticos na circulação sistémica e no líquido cefalorraquidiano. O centro do vômito está localizado nas estruturas medulares do tronco cerebral. Recebe importantes sinais das zonas activadoras dos quimiorreceptores e sinais vagais e do simpático a partir do intestino.

Após a exposição a radiação ou substâncias citotóxicas, a serotonina (5-HT) é libertada das células enterocromafins na mucosa do intestino delgado, que se encontram adjacentes aos neurónios

vagais aferentes nos quais se localizam os receptores 5-HT<sub>3</sub>. A serotonina libertada activa os neurónios vagais via receptores 5-HT<sub>3</sub> que finalmente conduzem a uma resposta emética grave mediada pela zona activante dos quimiorreceptores na área *postrema*.

#### Mecanismo de acção

O granisetrom é um antiemético potente e altamente selectivo dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>). Estudos efectuados com marcadores radioactivos demonstraram que o granisetrom possui uma afinidade negligenciável em relação a outros tipos de receptores, incluindo os locais de ligação 5-HT e D<sub>2</sub> da dopamina.

#### *Náuseas e vómitos induzidos por quimioterapia e radioterapia*

O granisetrom administrado por via intravenosa demonstrou prevenir as náuseas e os vómitos associados a quimioterapia para o cancro em adultos e crianças dos 2 aos 16 anos de idade.

#### *Náuseas e vómitos no pós-operatório*

O granisetrom administrado por via intravenosa demonstrou ser eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e vómitos no pós-operatório em adultos.

#### Propriedades farmacológicas do granisetrom

Foi notificada interacção com neurotrópicos e outras substâncias activas através da sua actividade sobre o citocromo P450 (ver secção 4.5).

Estudos *in vitro* demonstraram que a sub-família 3A4 do citocromo P450 (envolvida no metabolismo de alguns dos principais agentes narcóticos) não é modificada pelo granisetrom. Embora o cetoconazol tenha demonstrado inibir a oxidação do anel aromático do granisetrom *in vitro*, esta acção não é considerada clinicamente relevante.

Embora tenha sido observado o prolongamento do intervalo QT com antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (ver secção 4.4), este efeito é de tal frequência e magnitude que não comporta significado clínico em indivíduos normais. Não obstante, é recomendável a monitorização quer do ECG quer de alterações clínicas ao tratar doentes concomitantemente com fármacos conhecidos por prolongarem o QT (ver secção 4.5).

#### *Utilização pediátrica*

A aplicação clínica de granisetrom foi relatada por Candiotti et al. Um estudo prospectivo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e com grupos paralelos avaliou 157 crianças dos 2 aos 16 anos de idade submetidas a cirurgia electiva. Na maioria dos doentes foi observado o controlo total de náuseas e vómitos no pós-operatório durante as primeiras 2 horas após a cirurgia.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da administração oral é linear até 2,5 vezes a dose recomendada nos adultos. É evidente a partir dos extensos estudos de determinação da dose, que a eficácia antiemética não se correlaciona inequivocamente com as doses administradas nem com as concentrações plasmáticas do granisetrom.

Um aumento de quatro vezes a dose profiláctica inicial de granisetrom não fez qualquer diferença em termos da proporção de doentes que respondeu ao tratamento ou da duração do controlo dos sintomas.

#### Distribuição

O granisetrom é amplamente distribuído, com um volume médio de distribuição de aproximadamente 3 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 65%.

#### Biotransformação

O granisetrom é primariamente metabolizado no fígado por oxidação seguido de conjugação. Os principais componentes são o 7-OH-granisetrom e os seus conjugados sulfato e glucoronido. Embora tenham sido observadas propriedades antieméticas do 7-OH-granisetrom e indazolina N-desmetil granisetrom, é pouco provável que estes contribuam significativamente para a actividade farmacológica do granisetrom no Homem.

Estudos microssomais hepáticos *in vitro* revelam que a principal via metabólica do granisetrom é inibida pelo cetoconazol, sugerindo um metabolismo mediado pela sub-família 3A do citocromo P450 (ver secção 4.5).

#### Eliminação

A depuração é predominantemente realizada por metabolização hepática. A excreção urinária de granisetrom inalterado é cerca de 12% da dose, enquanto que a dos metabolitos é cerca de 47% da dose. O restante é excretado sob a forma de metabolitos pelas fezes. Em doentes a semi-vida plasmática média pelas vias oral e intravenosa é de aproximadamente 9 horas com uma grande variabilidade inter-individual.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *Insuficiência renal*

Em doentes com insuficiência renal grave os dados indicam que após uma única dose intravenosa os parâmetros farmacocinéticos são geralmente semelhantes aos dos indivíduos normais.

##### *Afecção hepática*

Em doentes com afecção hepática devido a envolvimento neoplásico do fígado, a depuração plasmática total de uma dose intravenosa foi reduzida a aproximadamente metade comparativamente com indivíduos sem envolvimento hepático. Apesar destas diferenças, não é necessário ajuste posológico (ver secção 4.2).

##### *Doentes idosos*

Após uma única dose intravenosa em doentes idosos os parâmetros farmacocinéticos encontravam-se dentro do intervalo encontrado para indivíduos não idosos.

##### *População pediátrica*

Em crianças, a farmacocinética após uma dose intravenosa única é semelhante à dos adultos quando os parâmetros apropriados (volume de distribuição, depuração plasmática total) são normalizados de acordo com o peso corporal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram risco especial para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade. Estudos de carcinogenicidade não revelaram risco especial para os seres humanos quando utilizado na dose humana recomendada. Contudo, quando administrado em doses superiores e durante um período de tempo prolongado, o risco de carcinogenicidade não pode ser excluído.

Um estudo em canais iónicos cardíacos humanos clonados mostrou que o granisetrom tem o potencial para afectar a repolarização cardíaca via bloqueio dos canais de potássio HERG. Foi demonstrado que o granisetrom bloqueia quer os canais de cálcio quer os canais de potássio, o que potencialmente afecta a despolarização e repolarização através do prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT. Estes dados ajudam a clarificar os mecanismos moleculares pelos quais algumas das alterações do ECG (particularmente o prolongamento QT e QRS) ocorrem associadas com esta classe de agentes. Contudo, não existe alteração da frequência cardíaca, pressão arterial ou traçado ECG. Se ocorrerem alterações, estas não têm geralmente significado clínico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Manter a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A solução injectável é primariamente acondicionada em ampolas de vidro incolor com 1 ml, 3 ml de volume nominal.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site*

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Granisetrom

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada  
Para mais informação consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película.  
[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/3 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/5 ml solução injectável  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Granisetrom

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada ml de solução injectável contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada ml de solução injectável contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada ml de solução injectável contém 3 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada ml de solução injectável contém 0,6 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injectável

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Manter a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Granisetrom

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**AMPOLAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/3 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/5 ml solução injectável  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Granisetrom  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**6. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Granisetrom

### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

### Neste folheto:

1. O que é Kytril e para que é utilizado
2. Antes de tomar Kytril
3. Como tomar Kytril
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kytril
6. Outras informações

## 1. O QUE É KYTRIL E PARA QUE É UTILIZADO

Kytril contém uma substância activa denominada granisetrom. Esta pertence a um grupo de medicamentos denominados "antagonistas do receptor 5-HT3" ou "antieméticos". Estes comprimidos destinam-se a utilização apenas em adultos.

Kytril é usado na prevenção ou tratamento de náuseas (sentir-se enjoado) e vômitos causados por outros tratamentos médicos, tais como quimioterapia ou radioterapia para o cancro.

## 2. ANTES DE TOMAR KYTRIL

### Não tome Kytril comprimidos

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao granisetrom ou a qualquer outro componente de Kytril (listado na secção 6: Outras informações e "Informações importantes sobre alguns componentes de Kytril").

Se não tem a certeza fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar estes comprimidos.

### Tome especial cuidado com Kytril

Antes de tomar estes comprimidos, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico, se:

- tem tido problemas com os seus movimentos intestinais devido a um bloqueio do seu intestino
- tem problemas cardíacos, está a ser tratado para o cancro com um medicamento que é conhecido por danificar o seu coração ou tem problemas com os níveis de sais no seu organismo, tais como o potássio, o sódio ou o cálcio (alterações electrolíticas)
- está a tomar outros medicamentos "antagonistas do receptor 5-HT3". Estes incluem dolasetrom, ondansetrom, usados como o Kytril, no tratamento e prevenção de náuseas e vômitos.

### Crianças

As crianças não devem tomar estes comprimidos.

### Ao tomar Kytril com outros medicamentos

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Kytril

pode afectar o modo de funcionamento de alguns medicamentos e também porque outros medicamentos podem afectar o modo como estes comprimidos actuam.

Em particular informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- medicamentos usados para tratar um ritmo cardíaco irregular
- outros medicamentos "antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>" tais como dolasetrom ou ondansetrom (ver "Tome especial cuidado com Kytril" acima)
- fenobarbital, um medicamento usado para tratar a epilepsia
- um medicamento denominado cetoconazol usado no tratamento de infecções fúngicas
- o antibiótico eritromicina usado para tratar infecções bacterianas.

### **Gravidez e aleitamento**

Não deverá tomar estes comprimidos se estiver grávida, a tentar engravidar ou a amamentar, excepto se o seu médico o tiver recomendado.

Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kytril não tem ou tem apenas uma pequena influência (negligenciável) na sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Kytril**

Este medicamento contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. COMO TOMAR KYTRIL**

Tomar Kytril sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose de Kytril varia de um doente para outro. Depende da sua idade, do seu peso e do medicamento estar a ser-lhe administrado para prevenir ou para tratar náuseas e vómitos. O médico decidirá qual a dose a administrar-lhe.

### **Prevenção de náuseas ou vómitos**

Normalmente, a primeira dose de Kytril ser-lhe-á dada uma hora antes da sua radioterapia ou quimioterapia. A dose será um ou dois comprimidos de 1 mg ou **um comprimido de 2 mg** uma vez por dia até uma semana após a sua radioterapia ou quimioterapia.

### **Tratamento de náuseas ou vómitos**

A dose será normalmente um ou dois comprimidos de 1 mg ou **um comprimido de 2 mg** uma vez por dia, mas o seu médico pode decidir aumentar a sua dose até nove comprimidos de 1 mg por dia.

### **Se tomar mais Kytril do que deveria**

Se pensa que tomou demasiados comprimidos fale com o seu médico ou enfermeiro. Os sintomas de sobredosagem incluem dores de cabeça ligeiras. O tratamento dependerá dos seus sintomas.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Kytril**

Se pensa que se esqueceu de tomar o seu medicamento fale com o seu médico ou enfermeiro.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Kytril**

Não pare de tomar este medicamento antes do final do tratamento. Se parar de tomar o medicamento os seus sintomas podem voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Kytril pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se notar o seguinte problema deve consultar imediatamente o médico:

- reacções alérgicas (anafilaxia). Os sinais podem incluir inchaço da garganta, da face, dos lábios e da boca, dificuldade em respirar ou engolir.

Outros efeitos secundários que poderá sentir enquanto estiver a tomar este medicamento são:

Muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

- dor de cabeça
- obstipação (prisão de ventre). O seu médico irá vigiar a sua situação.

Frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

- problemas em adormecer (insónia)
- alterações no funcionamento do fígado demonstradas através de testes ao sangue.
- diarreia.

Pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

- erupções da pele ou uma reacção alérgica da pele ou urticária (erupção da pele com comichão). Os sinais podem incluir altos avermelhados na pele que dão comichão.
- alterações do batimento cardíaco (ritmo) e alterações observadas no electrocardiograma (ECG, registo eléctrico do coração).
- movimentos involuntários anormais, tais como tremores, rigidez muscular e contrações musculares.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### 5. COMO CONSERVAR KYTRIL

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize os comprimidos de Kytril após o prazo de validade impresso no {recipiente [A ser completado nacionalmente] } e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

#### 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

##### Qual a composição de Kytril

A substância activa é o granisetrom.

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).  
Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

Os outros componentes são:

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspecto de Kytril e conteúdo da embalagem**

Blisters - [A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

### **Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Áustria, Bélgica, Bulgária, República Checa, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Suécia e Reino Unido: Kytril

Alemanha: Kevatril

### **Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

[To be completed nationally]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site*

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/3 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/1 ml solução injectável  
Kytril e nomes associados (ver Anexo I) 3 mg/5 ml solução injectável

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Granisetrom

### Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

### Neste folheto:

1. O que é Kytril e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado Kytril
3. Como é administrado Kytril
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kytril
6. Outras informações

## 1. O QUE É KYTRIL E PARA QUE É UTILIZADO

Kytril contém uma substância activa denominada granisetrom. Esta pertence a um grupo de medicamentos denominados "antagonistas do receptor 5-HT3" ou "antieméticos".

Kytril é usado na prevenção ou tratamento de náuseas (sentir-se enjoado) e vômitos causados por outros tratamentos médicos, tais como quimioterapia ou radioterapia para o cancro, e pela cirurgia.

A solução injectável destina-se a utilização em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade.

## 2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO KYTRIL

### Não lhe deve ser administrado Kytril

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao granisetrom ou a qualquer outro componente de Kytril (listado na secção 6: Outras informações).

Se não tem a certeza fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de levar a injeção.

### Tome especial cuidado com Kytril

Antes de tomar Kytril, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico, se:

- tem tido problemas com os seus movimentos intestinais devido a um bloqueio do seu intestino
- tem problemas cardíacos, está a ser tratado para o cancro com um medicamento que é conhecido por danificar o seu coração ou tem problemas com os níveis de sais no seu organismo, tais como o potássio, o sódio ou o cálcio (alterações electrolíticas)
- está a tomar outros medicamentos "antagonistas do receptor 5-HT3". Estes incluem dolasetrom, ondansetrom, usados como o Kytril, no tratamento e prevenção de náuseas e vômitos.

### Ao tomar Kytril com outros medicamentos

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Kytril pode afectar o modo de funcionamento de alguns medicamentos e também porque outros medicamentos podem afectar o modo como esta injeção actua.

Em particular informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- medicamentos usados para tratar um ritmo cardíaco irregular
- outros medicamentos "antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>" tais como dolasetrom ou ondansetrom (ver "Tome especial cuidado com Kytril" acima)
- fenobarbital, um medicamento usado para tratar a epilepsia
- um medicamento denominado cetoconazol usado no tratamento de infecções fúngicas
- o antibiótico eritromicina usado para tratar infecções bacterianas.

### **Gravidez e aleitamento**

Não deverá receber esta injeção se estiver grávida, a tentar engravidar ou a amamentar, excepto se o seu médico o tiver recomendado.

Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Kytril afecte a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. COMO É ADMINISTRADO KYTRIL**

A injeção ser-lhe-á dada por um médico ou enfermeiro. A dose de Kytril varia de um doente para outro. Depende da sua idade, do seu peso e do medicamento estar a ser-lhe administrado para prevenir ou para tratar náuseas e vómitos. O médico decidirá qual a dose a administrar-lhe.

Kytril pode ser administrado por injeção através das veias (intravenoso).

### **Prevenção de náuseas ou vómitos após a radioterapia ou quimioterapia**

Ser-lhe-á administrada a injeção antes do início da radioterapia ou da quimioterapia. A injeção numa das suas veias demorará entre 30 segundos a 5 minutos e a dose será normalmente entre 1 e 3 mg. O medicamento poderá ser diluído antes de ser injectado numa veia.

### **Tratamento de náuseas ou vómitos após a radioterapia ou quimioterapia**

A injeção demorará entre 30 segundos a 5 minutos e a dose será normalmente entre 1 e 3 mg. O medicamento poderá ser diluído antes de ser administrado numa veia. Após a primeira dose poderão ser-lhe administradas mais injeções para parar o seu enjoo. Haverá um intervalo de pelo menos 10 minutos entre cada injeção. O máximo de Kytril que lhe será administrado é de 9 mg por dia.

### **Combinação com esteróides**

O efeito da injeção pode ser reforçado pela utilização de medicamentos denominados adrenocorticosteróides. O corticosteróide será administrado como uma dose entre 8 e 20 mg de dexametasona antes do início da sua radioterapia ou quimioterapia ou de 250 mg de metilprednisolona antes e depois da radioterapia ou da quimioterapia.

### **Utilização em crianças na prevenção ou tratamento de náuseas ou vómitos após radioterapia ou quimioterapia**

As crianças receberão Kytril através de injeção numa veia tal como descrito acima, dependendo a dose do peso da criança. As injeções serão diluídas e administradas antes da radioterapia ou da quimioterapia, demorando 5 minutos. As crianças receberão um máximo de 2 doses por dia com um intervalo de pelo menos 10 minutos.

### **Tratamento de náuseas ou vómitos após cirurgia**

A injeção numa veia demorará entre 30 segundos e 5 minutos e a dose será normalmente de 1 mg. O máximo de Kytril que lhe será administrado é de 3 mg por dia.

## **Utilização em crianças na prevenção ou tratamento de náuseas ou vômitos após cirurgia**

Esta injeção não deve ser administrada a crianças para tratamento de náuseas ou vômitos após cirurgia.

### **Se Ihe for administrado mais Kytril do que deveria**

Não é provável que Ihe seja administrada uma dose demasiado elevada, uma vez que esta injeção Ihe é administrada por um médico ou enfermeiro. No entanto, se estiver preocupado fale com o seu médico ou enfermeiro. Os sintomas de sobredosagem incluem dores de cabeça ligeiras. O tratamento dependerá dos seus sintomas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS**

Como todos os medicamentos, Kytril pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se notar o seguinte problema deve consultar imediatamente o médico:

- reacções alérgicas (anafilaxia). Os sinais podem incluir inchaço da garganta, da face, dos lábios e da boca, dificuldade em respirar ou engolir.

Outros efeitos secundários que poderá sentir enquanto estiver a tomar este medicamento são:

Muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

- dor de cabeça
- obstipação (prisão de ventre). O seu médico irá vigiar a sua situação.

Frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

- problemas em adormecer (insónia)
- alterações no funcionamento do fígado demonstradas através de testes ao sangue.
- diarreia.

Pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

- erupções da pele ou uma reacção alérgica da pele ou urticária (erupção da pele com comichão). Os sinais podem incluir altos avermelhados na pele e que dão comichão.
- alterações do batimento cardíaco (ritmo) e alterações observadas no electrocardiograma (ECG, registo eléctrico do coração).
- movimentos involuntários anormais, tais como tremores, rigidez muscular e contrações musculares.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR KYTRIL**

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize a solução injectável de Kytril após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e/ou ampola, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Kytril

A substância activa é o granisetrom.

Cada ml de solução injectável contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

Cada ml de solução injectável contém 1 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

Cada ml de solução injectável contém 3 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

Cada ml de solução injectável contém 0,6 mg de granisetrom (sob a forma de cloridrato).

Os outros componentes são cloreto de sódio, água para preparações injectáveis, ácido cítrico mono-hidratado, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste de pH (acidez).

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de Kytril e conteúdo da embalagem

Ampolas - [A ser completado nacionalmente]

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Áustria, Bélgica, Bulgária, República Checa, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Suécia e Reino Unido: Kytril

Alemanha: Kevatril

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site*