

cloridrato de graniSETrona

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

1mg/mL

cloridrato de granisetrona

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cloridrato de granisetrona

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

cloridrato de granisetrona 1mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro transparente com 3mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 3mL contém 3,36mg de cloridrato de granisetrona equivalente a 3mg de granisetrona base.

Excipientes: Cloreto de sódio, ácido cítrico monoidratado e água para injetáveis.

Obs.: Pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cloridrato de granisetrona é indicado para a prevenção e tratamento das náuseas e vômitos induzidos por terapia citostática e para a prevenção e tratamento das náuseas e vômitos pós-operatórios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

Foi demonstrado que cloridrato de granisetrona administrado por via intravenosa é eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e os vômitos associados com quimioterapia oncológica em adultos e crianças de 2 a 16 anos de idade.^{1,2,3,4}

Náuseas e vômitos pós-operatórios

Foi demonstrado que cloridrato de granisetrona administrado por via intravenosa é eficaz para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em adultos. A eficácia em crianças não foi estabelecida em estudos clínicos controlados.⁵

Referências bibliográficas

1. Clinical study report: A comparator study of the use of granisetron, a selective 5-HT₃ antagonist, versus standard antiemetics in the treatment of cytotoxic induced emesis. Study number 43694A/004/MC. November 1991.
2. Clinical study report: A double-blind, dose ranging study for the prophylactic use of granisetron in controlling nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cytotoxic therapy in patients with malignant disease. Report number: MY-0021/BRL-43694A/1. June 1992.
3. Clinical study report: A clinical study to evaluate the safety, tolerance, antiemetic efficacy, and pharmacokinetic profile of BRL 43694 in paediatric patients receiving chemotherapy for malignant disease. April 1990.
4. Clinical study report. A clinical study to evaluate the antiemetic efficacy and pharmacokinetic profiles as well as the safety and tolerability of a single intravenous dose of 40mcg/kg BRL 43694 in paediatric patients receiving chemotherapy for malignant disease. Study number: 43694/208 (HP/88/63). April 1993.
5. Clinical study report. Clinical evaluation of granisetron hydrochloride (BRL43694) injection for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery under general anesthesia. May 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas

Cloridrato de granisetrona possui fórmula molecular C₁₈H₂₄N₄O₉HCl e peso molecular 348,9.

Farmacodinâmica

Os receptores do tipo 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) da serotonina estão localizados perifericamente 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-HT₃. Isto evoca uma descarga vagal aferente, induzindo o vômito.

Cloridrato de granisetrona se constitui em um potente antiemético e antagonista altamente seletivo dos receptores de 5-HT₃. Estudos com substâncias marcadas radioativamente demonstraram que cloridrato de granisetrona possui uma afinidade insignificante com outros tipos de receptores, incluindo sítios de ligação de 5-HT e dopamina D₂.

Farmacocinética

- Distribuição

Cloridrato de granisetrona é extensivamente distribuído, com um volume médio de distribuição de aproximadamente 3L/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 microsomas 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

A depuração é predominantemente por metabolismo hepático. A excreção urinária de cloridrato de granisetrona 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 cloridrato de granisetrona intravenoso não demonstrou desvios marcantes da farmacocinética linear em doses terapêuticas de até 4 vezes a dose intravenosa recomendada.

A concentração plasmática de cloridrato de granisetrona não está claramente correlacionada com a eficácia antiemética. O benefício clínico pode ser conseguido mesmo quando cloridrato de granisetrona não é detectável no plasma.

Farmacocinética em populações especiais

- Pacientes pediátricos

Em crianças, após doses intravenosas únicas, a farmacocinética é similar a de adultos, quando os parâmetros apropriados (volume de distribuição, depuração plasmática total) são normalizados pelo peso corporal.

- Idosos

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

- 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, a depuração plasmática 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.

Segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial para humanos, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade. Estudos de carcinogenicidade não relevaram nenhum risco especial para humanos, quando utilizado na dose recomendada. No entanto, quando administrado em doses mais elevadas e durante longos períodos, o risco de carcinogenicidade não pode ser descartado.

Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenicidade 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, cloridrato de granisetrona induziu a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos.

Mutagenicidade

Cloridrato de granisetrona 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 cloridrato de granisetrona não é genotóxico.

Comprometimento da fertilidade

Em ratos, cloridrato de granisetrona 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de granisetrona é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a granisetrona ou a qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma vez que cloridrato de granisetrona 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-HT₃, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com cloridrato de granisetrona. Estas alterações eletrocardiográficas com cloridrato de granisetrona 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 cardiotóxica e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes.

Foi relatada sensibilidade cruzada entre antagonistas do 5-HT₃.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT₃, casos de síndrome da serotonina (incluindo condição mental alterada, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares) foram relatados após o uso concomitante de cloridrato de granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente.

Cloridrato de granisetrona deve ser prescrito apenas nas doses e indicações recomendadas. Em estudos pré-clínicos, doses mais elevadas de cloridrato de granisetrona induziram a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Segurança pré-clínica”).

Crianças

Cloridrato de granisetrona injetável é utilizado no tratamento e prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, com doses adequadas ao peso corporal (ver item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Não existe experiência no uso de cloridrato de granisetrona injetável na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças. Consequentemente, cloridrato de granisetrona não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios nesta faixa etária.

Uso durante a gravidez e lactação

Embora estudos em animais não tenham demonstrado qualquer efeito teratogênico, não há estudos clínicos com cloridrato de granisetrona na gravidez humana. Não há dados sobre a excreção de cloridrato de granisetrona pelo leite materno. Portanto, cloridrato de granisetrona 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.

Categoria de risco durante a gravidez: B.

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

Idosos

Nenhuma recomendação especial se aplica à pacientes idosos no uso de cloridrato de granisetrona.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática, nas diversas indicações de cloridrato de granisetrona.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em indivíduos saudáveis, não foram observados efeitos relevantes no eletroencefalograma de repouso ou no desempenho em testes psicométricos após a administração de cloridrato de granisetrona em todas as doses testadas (até 200µg/kg).

Não há dados sobre o efeito de cloridrato de granisetrona sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento não há informações de que cloridrato de granisetrona possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cloridrato de granisetrona não induziu ou inibiu o sistema de enzimas metabolizadoras de medicamentos pelo citocromo P450 em estudos com roedores, nem inibiu a atividade de nenhum dos subgrupos do P450 bem caracterizados e estudados in vitro. Em seres humanos, a indução de enzimas hepáticas com fenobarbital resultou em um aumento de aproximadamente um quarto da depuração plasmática total de cloridrato de granisetrona intravenoso. Em estudos in vitro em microssomos humanos, o cetoconazol inibiu a oxidação do anel oxidativo de cloridrato de granisetrona. Entretanto, considerando a ausência de uma relação farmacocinética/farmacodinâmica com a granisetrona, acredita-se que estas alterações não apresentam consequências clínicas.

Cloridrato de granisetrona tem sido administrado com segurança a pacientes fazendo uso de benzodiazepínicos, neurolépticos ou antiulcerosos, comumente prescritos com tratamentos antieméticos. Além disso, cloridrato de granisetrona não tem demonstrado qualquer interação medicamentosa aparente com quimioterapias emetogênicas.

Nenhum estudo específico sobre interação foi conduzido com pacientes anestesiados, mas cloridrato de granisetrona foi administrado com segurança com anestésicos e analgésicos comumente usados. Além disso, a atividade do citocromo P450, subfamília 3A4 (envolvida no metabolismo de alguns dos principais agentes analgésicos narcóticos) não é modificada por cloridrato de granisetrona.

Em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos em prolongar o intervalo QT e/ou arritmogênicos, isso poderá acarretar consequências clínicas.

Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de granisetrona deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide ampola e/ou rótulo externo).

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

“Após preparo, as soluções são estáveis por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) quando mantidas sob iluminação ambiente normal, protegido da incidência direta da luz.”

Cloridrato de granisetrona, sob a forma de solução injetável, destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Cloridrato de granisetrona apresenta-se na forma de solução injetável estéril, límpida e incolor.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação de soluções de infusão

- Crianças

A dose apropriada de cloridrato de granisetrona é diluída em solução para infusão (da mesma forma que para adultos) em um volume total de 10 a 30mL.

- Adultos

A dose apropriada de cloridrato de granisetrona é diluída em um volume total de 20 a 50mL em quaisquer das seguintes soluções: cloreto de sódio 0,9%; cloreto de sódio 0,18% + glicose 4%; glicose 5%; solução de Hartmann; lactato de sódio ou manitol. Nenhum outro diluente deve ser usado.

IMPORTANTE

A solução para infusão intravenosa de cloridrato de granisetrona já preparada não deve ser misturada com outros medicamentos ou soluções.

Cloridrato de granisetrona somente deve ser administrado por infusão intravenosa e diluído nas soluções de infusão acima mencionadas.

A mistura de cloridrato de granisetrona com fosfato sódico de dexametasona é compatível nas concentrações de 10 a 60 μ g/mL de granisetrona e 80 a 480 μ g/mL de fosfato de dexametasona tanto em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5% para infusão intravenosa.

Em caso de esquecimento de administração da dose prescrita no horário determinado, fica a critério médico a administração fora do esquema previsto.

POSOLOGIA

1. Indicação: Náuseas e vômitos induzidos por terapia citostática

Crianças

- Prevenção e tratamento: Antes do início da terapia citostática, uma dose única de 10 a 40mcg/kg de peso corporal (até 3mg) deve ser administrada como infusão intravenosa, diluída em 10 a 30mL de solução para infusão e administrada em pelo menos 5 minutos. Uma dose adicional de 10 a 40mcg/kg de peso corporal (até 3mg) pode ser administrada em um período de 24 horas. Esta dose adicional deve ser administrada com pelo menos 10 minutos de intervalo da infusão inicial.

Adultos

- Prevenção: Antes de iniciar a quimioterapia citotóxica, uma dose de 1 a 3mg (10 a 40mcg/kg de peso) de cloridrato de granisetrona, deve ser administrada lentamente por via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos), ou diluída em 20 - 50mL de solução para infusão e administrada via intravenosa em pelo menos 5 minutos.

- Tratamento: A mesma dose de cloridrato de granisetrona usada para a prevenção deve ser usada para o tratamento. Infusões adicionais podem ser administradas com pelo menos 10 minutos de intervalo. A dose máxima de cloridrato de granisetrona a ser administrada em um período de 24 horas não deve exceder 9mg.

Idosos

Nenhuma recomendação especial se aplica à pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

2. Indicação: Náuseas e vômitos pós-operatórios

Crianças

Não existe experiência no uso de cloridrato de granisetrona na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças.

Consequentemente, cloridrato de granisetrona não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios nesta faixa etária.

Adultos

- Prevenção: Antes da indução anestésica, uma dose de 1mg (10mcg/kg) de cloridrato de granisetrona deve ser administrada lentamente via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos).

- Tratamento: Uma dose de 1mg (10mcg/kg) de cloridrato de granisetrona deve ser administrada lentamente via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos). A dose máxima para pacientes sob anestesia cirúrgica é de 3mg de cloridrato de granisetrona ao dia.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente reportadas para cloridrato de granisetrona são cefaleia e constipação que podem ser passageiras.

A seguinte tabela de reações adversas é proveniente de estudos clínicos e dados de pós-comercialização associados à cloridrato de granisetrona. As frequências foram definidas como: muito comum $\geq 1/10$, comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$, incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$, raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ e muito raro $< 1/10.000$.

Tabela 1 – Lista de reações adversas

Distúrbios do sistema imune	
Incomum	Reações de hipersensibilidade, ex. anafilaxia, urticária.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia.
Incomum	Síndrome de serotonina.
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Prolongamento do intervalo QT.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Constipação.
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Aumento de transaminases hepáticas*.
Distúrbio de pele e tecido subcutâneo	
Incomum	Rash.

*Ocorreu em frequência similar nos pacientes que receberam a terapia comparativa.

Nos estudos pré-clínicos e clínicos realizados, cloridrato de granisetrona foi geralmente bem tolerado.

Como ocorre com outros fármacos da mesma classe, cefaleia e constipação intestinal foram observadas. 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 da 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.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto específico para cloridrato de granisetrona. Em caso de superdosagem com cloridrato de granisetrona, deve ser instituído tratamento sintomático. Superdose de até 38,5mg de cloridrato de granisetrona como uma única injeção foi relatada sem sintomas ou apenas com ocorrência de leve cefaleia.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

Registro MS 1.1402.0071

Farmacêutico Responsável: Walter F. da Silva Junior
CRF-GO: 5497

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ME – 003463

NovaFarma Indústria Farmacêutica Ltda
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira
Nº do lote, prazo de validade e data de fabricação
Vide ampola e/ou rótulo externo.



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2014	--	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VPS	1MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 3ML
29/08/2014	0720353/14-5	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	1MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 3ML
11/04/2014	0279226/14-5	10459 – Genérico Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	1MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 3ML