

Kytril®

(cloridrato de granisetrona)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável
1 mg/mL

Kytril®
cloridrato de granisetrona

Roche

Antiemético e antinauseante, antagonista da serotonina (5HT₃)

APRESENTAÇÕES

Solução injetável. Caixa com 1 ampola de 1 mg em 1 mL (1 mg/mL) ou 3 mg em 3 mL (1 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA (IV)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 mL contém:

Princípio ativo: granisetrona (sob a forma de cloridrato) 1 mg

Excipientes: q.s.p. 1 mL

Cada ampola de 3 mL contém:

Princípio ativo: granisetrona (sob a forma de cloridrato) 3 mg

Excipientes: q.s.p. 3 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido cítrico monoidratado, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kytril® i.v. 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 Kytril® administrado por via intravenosa é eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e 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 Kytril® 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

Farmacodinâmica

Os receptores do tipo 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 vaginal aferente, induzindo o vômito.

Kytril® contém como princípio ativo o cloridrato de granisetrona, que se constitui em um potente antiemético e antagonista altamente seletivo dos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃). Estudos com substâncias marcadas radioativamente demonstraram que **Kytril®** possui uma afinidade insignificante com outros tipos de receptores, incluindo sítios de ligação de 5-HT e dopamina D₂.

Farmacocinética

Distribuição

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

Metabolismo

A via de biotransformação envolve a N-demetilação e oxidação do anel aromático, seguidas por conjugação. Estudos *in vitro* em microssomos 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 **Kytril®** inalterado corresponde em média a 12% da dose, enquanto a excreção de quantidades de metabólitos corresponde a cerca de 47% da dose. O restante é eliminado pelas fezes como metabólitos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 9 horas, com uma ampla variação interindividual.

A farmacocinética de **Kytril®** intravenoso não demonstrou desvios marcantes da farmacocinética linear em doses terapêuticas de até 4 vezes a dose intravenosa recomendada.

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

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática por envolvimento neoplásico do fígado, 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.

Idosos

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

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.

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 levaram 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, **Kytril®** induziu a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos.

Mutagenicidade

Kytril® não se mostrou mutagênico em testes *in vivo* e *in vitro* em sistemas de mamíferos e não mamíferos, e não houve evidência de síntese de DNA não planejada, indicando que **Kytril®** não é genotóxico.

Comprometimento da fertilidade

Em ratos, **Kytril®** não apresentou efeitos prejudicais sobre o desempenho reprodutivo, fertilidade ou desenvolvimento pré e pós-natal.

Teratogenicidade

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma vez que **Kytril®** 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 **Kytril®**. Estas alterações eletrocardiográficas com **Kytril®** 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 **Kytril®** e outros medicamentos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente.

Kytril® deve ser prescrito apenas nas doses e indicações recomendadas. Em estudos pré-clínicos, doses mais elevadas de **Kytril®** induziram a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos, vide item “Características Farmacológicas – Segurança pré-clínica”.

Idosos: nenhuma recomendação especial se aplica a pacientes idosos no uso de **Kytril®**.

Crianças: **Kytril®** injetável é utilizado no tratamento e prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, com doses adequadas ao peso corporal (vide item “Posologia”). Não existe experiência no uso de **Kytril®** injetável na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças. Consequentemente, **Kytril®** não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios nesta faixa etária.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática, nas diversas indicações de **Kytril®**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em indivíduos sadios, não foram observados efeitos relevantes no eletroencefalograma de repouso ou no desempenho em testes psicométricos após a administração de **Kytril®** i.v. em todas as doses testadas (até 200 ug/kg).

Não há dados sobre o efeito de **Kytril®** sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **B.** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Até o momento não há informações de que **Kytril®** (cloridrato de granisetrona) possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Kytril® 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 **Kytril®** intravenoso. Em estudos *in vitro* em microssomos humanos, o cetoconazol inibiu a oxidação do anel oxidativo de **Kytril®**. Entretanto, considerando a ausência de uma relação farmacocinética/farmacodinâmica com a granisetrona, acredita-se que estas alterações não apresentam consequências clínicas.

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

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

Assim como em outros antagonistas do 5-HT₃, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril®**. Estas alterações eletrocardiográficas com **Kytril®** foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos em prolongar o intervalo QT e/ou arritmogênicos, isso poderá acarretar consequências clínicas.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT₃, casos de síndrome da serotonina foram relatados após o uso concomitante de **Kytril®** e outros medicamentos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente (vide item “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kytril® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), dentro do cartucho. Não congelar. Proteger da luz.

Kytril® é um líquido incolor.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto diluído

Kytril® demonstrou ser estável física e quimicamente por, pelo menos, 24 horas quando armazenado em temperatura ambiente em qualquer uma das seguintes soluções: cloreto de sódio a 0,9%; cloreto de sódio a 0,18% + glicose a 4%; glicose a 5%; solução de Hartmann; lactato de sódio ou manitol.

Do ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento antes da utilização são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 °C.

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.

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

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

Crianças: a dose apropriada de **Kytril®** é diluída em solução para infusão (da mesma forma que para adultos) em um volume total de 10 a 30 mL.

Cuidados de conservação da solução para infusão

Vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”.

IMPORTANTE

A solução para infusão intravenosa de **Kytril®** já preparada não deve ser misturada com outros medicamentos ou soluções.

Kytril® somente deve ser administrado por infusão intravenosa e diluído nas soluções de infusão acima mencionadas.

A mistura de **Kytril®** com fosfato sódico de dexametasona é compatível nas concentrações de 10 a 60 ug/mL de granisetrona e 80 a 480 ug/mL de fosfato de dexametasona tanto em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5% para infusão intravenosa. A mistura deve ser utilizada dentro do prazo de 24 horas.

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

Posologia

Indicação: Náuseas e vômitos induzidos por terapia citostática

Adultos

- **Prevenção:** antes de iniciar a quimioterapia citotóxica, uma dose de 1 a 3 mg (10 a 40 mcg/kg de peso) de **Kytril®**, deve ser administrada lentamente por via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos), ou diluída em 20-50 mL de solução para infusão e administrada via intravenosa em pelo menos 5 minutos.
- **Tratamento:** a mesma dose de **Kytril®** 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 **Kytril®** a ser administrada em um período de 24 horas não deve exceder 9 mg.

Idosos

Nenhuma recomendação especial se aplica a pacientes idosos.

Crianças

Prevenção e tratamento: antes do início da terapia citostática, uma dose única de 10 a 40 mcg/kg de peso corporal (até 3 mg) deve ser administrada como infusão intravenosa, diluída em 10 a 30 mL de solução para infusão e administrada em pelo menos 5 minutos. Uma dose adicional de 10 a 40 mcg/kg de peso corporal (até 3 mg) 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.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

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

Indicação: Náuseas e vômitos pós-operatórios

Adultos

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

- **Tratamento:** uma dose de 1 mg (10 mcg/kg) de **Kytril®** 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 3 mg de **Kytril®** IV ao dia.

Crianças

Não existe experiência no uso de **Kytril®** na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças. Consequentemente, **Kytril®** não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios nesta faixa etária.

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 **Kytril®** são cefaleia e constipação que podem ser passageiras. Alterações no eletrocardiograma, incluindo o prolongamento do intervalo QT, foram reportadas para **Kytril®** (vide itens “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

A seguinte tabela de reações adversas é proveniente de estudos clínicos e dados de pós-comercialização associados à **Kytril®**. 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*
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Incomum	<i>Rash</i>

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

Nos estudos pré-clínicos e clínicos realizados, **Kytril®** 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.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT₃, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril®**. Estas alterações eletrocardiográficas com **Kytril®** foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia (vide itens “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

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 **Kytril®** e outros medicamentos serotonérígicos (vide itens “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

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 caso 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 **Kytril®**. Em caso de superdosagem com **Kytril®**, deve ser instituído tratamento sintomático. Superdose de até 38,5 mg 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.

MS - 1.0100.0564

Farm. Resp.: Tatiana Tsomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Cenexi, Fontenay-Sous-Bois, França

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/07/2014.



CDS 3.0A_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
16/01/2014	Não disponível	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2014	Não disponível	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2014	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	Caixa com 1 ampola de 1 mg em 1 mL (1 mg/mL) Caixa com 1 ampola de 3 mg em 3 mL (1 mg/mL).
29/07/2014	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	Bula Profissional: 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres Legais Bula Paciente: Dizeres Legais	VP/VPS	Caixa com 1 ampola de 1 mg em 1 mL (1 mg/mL) Caixa com 1 ampola de 3 mg em 3 mL (1 mg/mL).

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde