

Kytril®
cloridrato de granisetrona

ROCHE

Antieméticos e antinauseantes

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do produto: Kytril®

Nome genérico: cloridrato de granisetrona

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:

Solução injetável. Via intravenosa. Caixa com 1 ampola de 1 mg em 1 mL.

Caixa com 1 ampola de 3 mg em 3 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada ampola de 1 mL contém:

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

Cada ampola de 3 mL contém:

| | |
|--|------|
| . granisetrona (sob a forma de cloridrato) | 3 mg |
| . excipiente q.s.p. | 3 mL |

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

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Medicação de uso exclusivo hospitalar. Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

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

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Kytril® 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.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

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

Advertências e precauções

Não é recomendado o uso de **Kytril**[®] no tratamento de náusea e vômito pós-operatório em crianças.

Interações medicamentosas

Nos estudos clínicos, não foram constatadas interações de **Kytril**[®] com outros medicamentos.

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

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

Gravidez e lactação

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

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

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

4. MODO DE USO

Kytril[®] é de uso restrito a hospitais. O conteúdo das ampolas é diluído em soluções para injeção ou infusão intravenosa.

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade

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

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

5. REAÇÕES ADVERSAS

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

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

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

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

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Os receptores do tipo 5-HT₃ da serotonina estão localizados periféricamente nas terminações nervosas vagais e centralmente no quimiorreceptor da zona de desencadeamento da área postrema. Durante o vômito induzido pela quimioterapia, as células mucosas enterocromafins liberam serotonina, que estimula os receptores 5-HT₃. Isso evoca uma descarga vagal 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 microsossomos hepáticos mostraram que a principal via de metabolismo da granisetrona é inibida pelo cetoconazol, sugerindo que o metabolismo é mediado pelo subgrupo do citocromo P-450 3A.

Eliminação: O *clearance* é predominantemente por metabolismo hepático. A excreção urinária de **Kytril**[®] 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**[®] 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 única são geralmente similares àqueles em pacientes normais.

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

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

Pacientes pediátricos: Em crianças, após doses únicas, a farmacocinética é similar a de adultos, quando os parâmetros apropriados (volume de distribuição, *clearance* plasmático total) são normalizados pelo peso corporal.

Segurança pré-clínica

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. Ratos e cães tratados por via oral com **Kytril**[®], uma vez ao dia durante 12 meses não apresentaram sinais de toxicidade quando as doses foram pelo menos 125 vezes maiores do que a dose terapêutica intravenosa ou oral. Em ratos e camundongos tratados por via oral durante toda a vida (2 anos), não foram observados efeitos adversos com doses 25 vezes maiores do que as doses terapêuticas. Em doses mais elevadas, **Kytril**[®] induziu a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos. Em vista desses achados, **Kytril**[®] deve ser prescrito apenas nas doses e indicações recomendadas.

Carcinogenicidade / Mutagenicidade / Comprometimento da fertilidade:

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

Teratogenicidade:

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

Foi demonstrado que **Kytril**[®] previne as náuseas e os vômitos associados com quimioterapia oncológica, em adultos e crianças de 2 a 16 anos de idade.

Náuseas e vômitos pós-operatórios

Foi demonstrado que **Kytril**[®] 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.

3. INDICAÇÕES

Kytril[®] 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kytril[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a granisetrona ou aos excipientes.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

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.

Idealmente, as infusões intravenosas de **Kytril**[®] devem ser preparadas no momento da administração. Após diluição ou quando o recipiente for aberto pela primeira vez, o prazo de validade é de 24 horas, quando armazenado à temperatura ambiente sob iluminação ambiente normal, protegido da incidência direta da luz. Não deve ser usado após 24 horas. Se tiverem que ser armazenadas após a preparação, as infusões de **Kytril**[®] têm que ser preparadas sob condições assépticas apropriadas.

IMPORTANTE

A solução para infusão intravenosa de **Kytril**[®] já preparada não deve ser misturada com outras drogas 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.

6. POSOLOGIA

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

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.

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**[®] 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.

7. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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 cardio-tóxica e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes.

Em indivíduos saudáveis, não foram observados efeitos relevantes no eletroencefalograma de repouso ou no desempenho em testes psicométricos após a administração de **Kytril**[®] 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

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

Embora estudos em animais não tenham demonstrado nenhum 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.

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

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. Conseqüentemente, **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**[®].

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 nenhuma 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 modificado por **Kytril**[®].

Kytril[®] não induziu ou inibiu o sistema de enzimas metabolizadoras de drogas do citocromo P450 em estudos com roedores nem inibiu a atividade de nenhum dos subgrupos do P450 bem caracterizados estudados *in vitro*. Em seres humanos, a indução de enzimas hepáticas com fenobarbital resultou em um aumento de aproximadamente um quarto no *clearance* plasmático total de **Kytril**[®]. Em estudos *in vitro* em microsomas 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 conseqüências clínicas.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT₃, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril**[®]. Essas 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 conseqüências clínicas.

10. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos pré-clínicos e clínicos realizados, **Kytril**[®] foi geralmente bem tolerado. Como ocorre com outras drogas da mesma classe, cefaleia e constipação intestinal foram observadas. Raros casos de reações de hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo e anafilaxia, também foram relatados. Elevações dos níveis de transaminases hepáticas foram observadas e em frequência similar em pacientes sob terapia comparativa. Nos estudos pré-clínicos e clínicos, não houve nenhum 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.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT₃, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com **Kytril**[®]. Essas alterações eletrocardiográficas com **Kytril**[®] foram leves, em geral sem

relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia (vide itens *Precauções e advertências e Interações medicamentosas*).

11. SUPERDOSAGEM

Não existe antídoto específico para **Kytril®**. 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.

12. ARMAZENAGEM

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

MS - 1.0100.0564

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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

CDS 2.0E