

10108826.pdf

**Product:** KYTRIL AMPOULES 1 MG/1 ML 1 EA BR (10074174)

**Component:** LEAFLET (10108826)

**PacOnline**<sup>®</sup>

**Printed for:**

Correia (correim4)

**Server date/time:**

04.06.2009 14:22:22

# Kytril® i.v.

## cloridrato de granisetrona



### Antieméticos e antiúseantes

#### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

**Nome do produto:** Kytril®  
**Nome genérico:** cloridrato de granisetrona

**Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:**  
 Solução injetável. Via intravenosa. Caixas com 1 ampola de 1 mg em 1 mL.  
 Caixas 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 monohidratado, 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 abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar o seu médico.

##### 1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

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

##### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

**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.

##### 3. RISCOS DO MEDICAMENTO

**Contra-indicações**  
 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®** i.v. 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®** i.v. 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 ao 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 solar.

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

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

###### Farmacodinâmica

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

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

##### 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 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:** 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®** oral e intravenoso não demonstrou desvios marcantes da farmacocinética linear em doses terapêuticas de até 2,5 vezes a dose oral e até 4 vezes a dose intravenosa recomendada.

A concentração plasmática de **Kytril®** 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, o *clearance* plasmático total de uma dose intravenosa foi de aproximadamente a metade, em comparação a pacientes sem envolvimento hepático. A despeito destas alterações, nenhum ajuste da dose é necessário.

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

**Crianças:** Em crianças, após doses intravenosas 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®** administrado por via oral ou intravenosa 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®** 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.

##### 3. 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.

##### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**Kytril®** é contra-indicado 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 solar. 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 são compatíveis nas concentrações de 10 a 60 mcg/mL de granisetrona e 80 a 480 mcg/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.

#### CUSTOMERS RELEASE

**Corrections**

Date: .....  
 Signature: .....  
 Printed Name: .....

**OK for Printing**

Date: .....  
 Signature: .....  
 Printed Name: .....

#### PREPRESS- INFORMATION

Kytril®  
 10108826 BR FY.0905.1074  
 Mit: 27. Mai 2009 13:01 Uhr  
 Farbe: Schwarz  
 Format: 148 x 420 mm (Fontenay)  
 Font-size: U-Titel: 8,5 Pkt  
 Font-size: Lauftext: 7,5 Pkt

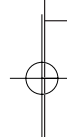
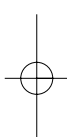
Abzug

Neusatz

Änderungen

AK

**Stauffer**  
 Sängergasse 19  
 Tel. 061 307 92 00  
 Fax 061 307 92 05  
 ISDN 061 303 00 93  
 www.stauffer-febel.ch  
 E-Mail: info@stauffer-febel.ch



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**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> i.v. ao dia.

#### **Crianças**

Não existe experiência no uso de **Kytril**<sup>®</sup> na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças.

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

**Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com Kytril<sup>®</sup>.**

**Estas alterações eletrocardiográficas com Kytril<sup>®</sup> foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes com arritmias preexistentes ou distúrbios da condução cardíaca, isto pode levar a conseqüências clínicas. Portanto, deve-se tomar cuidado em pacientes com comorbidades cardíacas, sob quimioterapia cardio-tóxica e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes. Em indivíduos sadios, não foram observados efeitos relevantes no eletroencefalograma de repouso ou no desempenho em testes psicométricos após a administração de Kytril<sup>®</sup> i.v. em todas as doses testadas (até 200 mcg/kg). Não há dados sobre o efeito de Kytril<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> na gravidez humana. Não há dados sobre a excreção de **Kytril**<sup>®</sup> pelo leite materno. Portanto, **Kytril**<sup>®</sup> não deve ser administrado a mulheres que estejam grávidas ou amamentando, salvo nos casos em que o benefício terapêutico esperado para a paciente supere a possibilidade de risco para o feto ou lactente.

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

#### **Idosos**

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

#### **Crianças**

**Kytril**<sup>®</sup> i.v. 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**<sup>®</sup> i.v. na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças. Conseqüentemente, **Kytril**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

alguns dos principais agentes analgésicos narcóticos) não é modificado por **Kytril**<sup>®</sup>.

**Kytril**<sup>®</sup> não induziu ou inibiu o sistema de enzimas metabolizadoras de drogas do citocromo P450 em estudos com roedores, nem inibiu a atividade de nenhum dos subgrupos do P450 bem caracterizados estudados *in vitro*. Em seres humanos, a indução de enzimas hepáticas com fenobarbital resultou em um aumento de aproximadamente um quarto no *clearance* plasmático total de **Kytril**<sup>®</sup> i.v. Em estudos *in vitro* em microsomos humanos, o cetoconazol inibiu a oxidação do anel oxidativo de **Kytril**<sup>®</sup>. Entretanto, considerando a ausência de uma relação farmacocinética/farmacodinâmica com a granisetrona, acredita-se que estas alterações não apresentam conseqüências clínicas.

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

## 10. REAÇÕES ADVERSAS

**Nos estudos pré-clínicos e clínicos realizados, Kytril<sup>®</sup> foi geralmente bem tolerado. Como ocorre com outras drogas da mesma classe, cefaléia e constipação intestinal foram observadas. Raros casos de reações de hipersensibilidade, incluindo rash cutâneo e anafilaxia, também foram relatados. Elevações dos níveis de transaminases hepáticas foram observadas e em frequência similar em pacientes sob terapia comparativa. Nos estudos pré-clínicos e clínicos não houve qualquer relato de ocorrência de trombocitopenia. Nas informações de segurança pós-comercialização com uso do produto por mais de 4 milhões de pacientes, houve relato 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-HT<sub>3</sub>, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com Kytril<sup>®</sup>. Estas alterações eletrocardiográficas com Kytril<sup>®</sup> foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia (vide itens *Precauções e advertências e Interações medicamentosas*).**

## 11. SUPERDOSAGEM

Não existe antídoto específico para **Kytril**<sup>®</sup>. Em caso de superdosagem com **Kytril**<sup>®</sup>, 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 cefaléia.

## 12. ARMAZENAGEM

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

MS-1.0100.0564

Farm. Resp.:

Guilherme N. Ferreira

CRF-RJ nº 4288

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

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

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd.,  
Kaiseraugst, Suíça  
Ou Embalado por: Cenexi, Fontenay, França

Importado e distribuído no Brasil por:  
**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**  
Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104  
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 2.0

10108826 BR FY.0905.1074