



KYTRIL®
(cloridrato de granisetrona)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Solução Injetável
1 mg/mL

KYTRIL®

cloridrato de granisetrona

APRESENTAÇÕES

KYTRIL® Solução injetável. Embalagem com uma 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 A PARTIR DE 2 ANOS

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^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. KYTRIL® administrado por via intravenosa demonstrou ser eficaz em crianças a partir de 2 anos para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos induzidos pela quimioterapia^{12,13,14}.

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.¹⁵.

Referências bibliográficas

1. RAD/43694/CLIN.1 Summary of Clinical Documentation (I.V.).
2. Clinical study report: An open study to assess the safety, tolerance, pharmacokinetics and antiemetic efficacy of an intravenous infusion of granisetron (3mg) over 30 seconds in patients receiving chemotherapy for malignant disease. Study number: 43694A/128, Report number: MY-1009/BRL-043694/1/CPMS-128. June 1993.
3. 43694A/01 Dose finding study of the use of BRL 43694A, a selective 5-HT₃ antagonist, for the treatment of cisplatin-induced emesis.
4. Clinical study report: Dose finding study of the use of granisetron, a selective 5-HT₃ antagonist, for the treatment for cytotoxic drug induced emesis. Study number: 43694A/002/MC. November 1991.
5. Clinical study report: Comparator study of the use of BRL 43694A, a selective 5-HT₃ antagonist, versus standard antiemetics in the treatment of cisplatin-induced emesis. Study number: 43694A/003/MC. November 1989.
6. 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.
7. 43694A/020 A double-blind, placebo-controlled dose ranging study for the prophylactic use of oral BRL 43694A following intravenous BRL 43694A in controlling nausea and vomiting associated with high dose cisplatin therapy in patients with malignant disease.
8. NE-288/315 A study to investigate the efficacy and tolerance of 20mg BRL 43694A orally and 40mcg/kg BRL 43694 i.v. in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. January 1992.
9. NE-288/317 A study to investigate the efficacy and tolerance of 20mg BRL 43694A orally and 40mcg/kg BRL 43694 i.v. in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy.
10. 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.
11. 43694/011, 43694/013 The safety of granisetron, a selective 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis and control of cytotoxic induced emesis.
12. MY-1003/BRL-043694/1/CPMS-016 A double-blind dose-ranging study of the efficacy and safety of the prophylactic use of three doses of granisetron in controlling cytotoxic drug induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignant disease.

13. 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.

14. 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.

15. 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 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. 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-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 proteína plasmática 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 P450 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. Apesar 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 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, 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 prejudiciais 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Kytril® é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

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. 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®.

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 microsomos 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. 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.

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:

Frequência das Reações Adversas	
≥1/10	muito comum
≥1/100 e <1/10	comum
≥1/1.000 e <1/100	incomum
≥1/10.000 e <1/1.000	raro
<1/10.000	muito raro

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	Rash

*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 serotoninérgicos (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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5626.0029

Farmacêutica Responsável:

Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF/ES nº 5187

Fabricado por:

Cenexi – Fontenay Sous Bois.

52 rue Marcel et Jacques Gaucher,

Fontenay-sous-Bois, 94120 - França.

Registrado e Importado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES 357, KM 66, S/Nº, Baunilha – Colatina/ES

CNPJ: 04.748.181/0009-47

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/02/2022.

