

# **cloridrato de granisetrona**

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

1 mg/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 3 mL.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAVENOSA

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 3 mL contém 3 mg de cloridrato de granisetrona.

Cada mL da solução contém 1,12 mg de cloridrato de granisetrona equivalente a 1 mg de granisetrona.

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 vômitos associados com quimioterapia oncológica em adultos<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>. Cloridrato de granisetrona 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<sup>12,13,14</sup>.

#### 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<sup>15</sup>.

### 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 (3 mg) 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-HT<sub>3</sub> antagonist, for the treatment of cisplatin-induced emesis.
4. Clinical study report: Dose finding study of the use of granisetron, a selective 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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 20 mg BRL 43694A orally and 40 mcg/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 20 mg BRL 43694A orally and 40 mcg/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-HT<sub>3</sub> 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-hidroxitriptamina (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.

Cloridrato de granisetrona se constitui em um potente antiemético e antagonista altamente seletivo dos receptores de 5-HT<sub>3</sub>. 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 D<sub>2</sub>.

#### **Farmacocinética**

##### **- Distribuição**

Cloridrato de granisetrona 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**

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**

### **- 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 revelaram 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-HT<sub>3</sub>, 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 cardiotoxicidade e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes.

Foi relatada sensibilidade cruzada entre antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, 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 3 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Segurança pré-clínica”).

#### **Uso em idosos**

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

#### **Uso em crianças**

Cloridrato de granisetrona injetável é utilizado no tratamento e prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, com doses adequadas ao peso corporal (vide item 8 “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. Conseqüentemente, cloridrato de granisetrona 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 cloridrato de granisetrona.

#### **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 cloridrato de granisetrona em todas as doses testadas (até 200 µg/kg).

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

#### **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 na gravidez: B**

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

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 microsossomos 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 conseqüências 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 (envolvido no metabolismo de alguns dos principais agentes analgésicos narcóticos) não é modificada por cloridrato de granisetrona.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, 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 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-HT<sub>3</sub>, casos de síndrome da serotonina 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 (ver item “Advertências e Precauções”).

## **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.

**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.

### **Características físicas e organolépticas**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente no frasco-ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.

### **Preparação de soluções de infusão**

#### **- Adultos**

A dose apropriada de cloridrato de granisetrona é diluída em um volume total de 20 a 50 mL 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.

#### **- 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 30 mL.

## **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.

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**

#### **Adultos**

- **Prevenção:** antes de iniciar a quimioterapia citotóxica, uma dose de 1 a 3 mg (10 a 40 mcg/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 – 50 mL 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 9 mg.

#### **Idosos**

Nenhuma recomendação 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.

### **2. Indicação: Náuseas e vômitos pós-operatórios**

#### **Adultos**

- **Prevenção:** antes da indução anestésica, uma dose de 1mg (10 mcg/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 (10 mcg/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 3 mg de cloridrato de granisetrona ao dia.

#### **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.

#### **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.

Alterações no eletrocardiograma, incluindo o prolongamento do intervalo QT, foram reportadas para cloridrato de granisetrona (ver itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

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

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

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, 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 (vide itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Assim como em outros antagonistas do 5-HT<sub>3</sub>, 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 (ver itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://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 38,5 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.**

Registro MS 1.1402.0071

Farmacêutico Responsável: Daniel de Castro  
CRF-GO: 14205

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

ME – 20001189V02



Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda  
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO  
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira



**SAC 0800 7073855**  
fresenius.br@fresenius-kabi.com



# 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
29/08/2017	-	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
14/10/2016	2390298/16-1	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- FAIXA DE RESTRIÇÃO DE USO - 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 3ML
18/12/2015	1101874/15-7	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 3ML
11/12/2014	1111540/14-8	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