

ANSETRON

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução Injetável
4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ANSENTRON

cloridrato de ondansetrona di-hidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 4 mg/2 ml: embalagens contendo 1 ou 100 ampolas com 2 ml.

Solução injetável de 8 mg/4 ml: embalagens contendo 1 ou 100 ampolas com 4 ml.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 MÊS DE IDADE (para o controle de náuseas e vômitos pós-operatórios)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE (para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia)

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de Ansentron 4 mg contém:

cloridrato de ondansetrona di-hidratado.....5 mg
(equivalente a 4 mg de ondansetrona base)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado e água para injetáveis.

Cada ampola de Ansentron 8 mg contém:

cloridrato de ondansetrona di-hidratado.....10 mg
(equivalente a 8 mg de ondansetrona base)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para uso em adultos e crianças a partir de 6 meses de idade para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ou radioterapia.

Também é indicado para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios, em adultos e crianças a partir de 1 mês de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ondansetrona demonstrou eficácia no controle de náuseas e vômitos em 75% dos pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina.¹

¹ MARTY M. et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med*, 32;322(12): 816-21, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A ondansetrona, substância ativa de Ansentron, é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT₃. Seu mecanismo de ação no controle da náusea e do vômito ainda não é bem conhecido.

Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT no intestino delgado, iniciando um reflexo de vômito pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT₃. A ondansetrona bloqueia o início desse reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área extrema localizada no assoalho do quarto ventrículo, e isso também pode promover vômitos através de um mecanismo central. Desse modo, o efeito da ondansetrona no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia se devem ao antagonismo da droga aos receptores 5-HT₃ dos neurônios do sistema nervoso periférico e sistema nervoso central.

Não se conhece o mecanismo de ação na náusea e no vômito pós-operatório. No entanto, as vias devem ser comuns às da náusea e do vômito induzidos por agentes citotóxicos.

Ansentron injetável possui um rápido início de ação, e por isso pode ser administrado na indução da anestesia ou imediatamente antes da quimioterapia ou radioterapia, conforme o caso.

Efeitos farmacodinâmicos

A ondansetrona não altera as concentrações de prolactina plasmática.

- Prolongamento do intervalo QT

O efeito da ondansetrona no intervalo QTc foi avaliado em um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e controle positivo (moxifloxacino), em 58 adultos saudáveis (homens e mulheres). As doses de ondansetrona incluíram 8 mg e 32 mg infundidas intravenosamente durante 15 minutos. Na dose mais elevada testada, de 32 mg, a diferença máxima média (limite superior de 90% do IC) no intervalo QTcF em relação ao placebo após a correção na linha de base foi de 19,6 (21,5) msec. Na dose mais baixa testada, de 8 mg, a diferença máxima média (limite superior de 90% do IC) em relação ao placebo após correção na linha de base foi de 5,8 (7,8) msec. Neste estudo, não houve medições do intervalo QTcF maiores que 480 msec e nenhum prolongamento do intervalo QTcF foi maior que 60 msec.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da ondansetrona permanecem inalteradas em dosagens repetidas.

Absorção

Observou-se exposição sistêmica equivalente após a administração intramuscular e intravenosa da ondansetrona.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 70% a 76%. Em adultos, a disponibilidade da ondansetrona após dose oral é similar à observada após a administração intravenosa ou intramuscular; o volume de distribuição é de cerca de 140 L no estado de equilíbrio.

Metabolismo

A ondansetrona é depurada da circulação sistêmica predominantemente por metabolismo hepático, através de diversas vias enzimáticas. A ausência da enzima CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não interfere na farmacocinética da ondansetrona.

Eliminação

A ondansetrona é eliminada da circulação sistêmica predominantemente por metabolismo hepático. Menos de 5% da dose absorvida é excretada inalterada na urina. A disponibilidade da ondansetrona após dose oral é similar à observada após a administração intravenosa ou intramuscular; a meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente três horas.

Populações especiais de pacientes

- Sexo

Foi demonstrado que, após dose oral, indivíduos do sexo feminino apresentam taxa e extensão de absorção maiores, bem como *clearance* sistêmico e volume de distribuição reduzidos.

- Crianças e adolescentes (de 1 mês a 17 anos)

Pacientes pediátricos com idade entre 1 e 4 meses de vida (n=19) submetidos à cirurgia, apresentaram um *clearance* aproximadamente 30% menor do que em pacientes entre 5 e 24 meses (n=22), mas comparável a pacientes entre 3 e 12 anos de idade, quando normalizado ao peso corporal. A meia-vida em pacientes entre 1 e 4 meses foi em média 6,7 horas, comparado a 2,9 horas para pacientes entre 5 e 24 meses e 3 e 12 anos. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos na população com idade entre 1 a 4 meses podem ser explicadas, em parte, pela maior porcentagem de água corporal em neonatos e bebês, e pelo maior volume de distribuição de drogas hidrossolúveis como a ondansetrona. Em pacientes pediátricos com idade entre 3 e 12 anos de idade submetidos à cirurgia eletiva com anestesia geral verificou-se a redução dos valores absolutos do *clearance* e do volume de distribuição da ondansetrona quando comparados com os valores em pacientes adultos. Ambos os parâmetros aumentaram de forma linear com o peso, e a partir de 12 anos de idade os valores se aproximaram dos obtidos em adultos jovens. Quando o *clearance* e o volume de distribuição foram normalizados de acordo com o peso corporal, os valores desses parâmetros mostraram-se similares nos diversos grupos de idade.

O uso de doses ajustadas ao peso corpóreo compensou as alterações relacionadas à idade e é eficaz para normalizar a exposição sistêmica em pacientes pediátricos.

A análise da farmacocinética da ondansetrona foi realizada em 428 indivíduos (pacientes com câncer, pacientes submetidos à cirurgia e voluntários saudáveis) com idade entre 1 mês e 44 anos após a administração de ondansetrona por via intravenosa. Com base nesta análise, a exposição sistêmica (ASC) de ondansetrona após a administração por via oral ou IV em crianças e adolescentes foi comparável a adultos, com exceção em bebês com 1 a 4 meses de vida. O volume de distribuição estava relacionado à idade e foi menor em adultos do que em bebês e crianças. O *clearance* estava relacionado ao peso e não à idade, exceto em bebês com 1 a 4 meses de vida. É difícil concluir se houve uma redução adicional do *clearance* relacionada à idade em bebês entre 1 a 4 meses de vida ou se simplesmente houve variabilidade neste grupo devido ao baixo número de indivíduos estudados nesta faixa etária. Considerando que pacientes com menos de 6 meses de idade receberão apenas uma dose única em casos de náuseas e vômitos no pós-operatório, a diminuição do *clearance* possivelmente não será clinicamente relevante.

- Idosos

Os primeiros estudos de Fase I em voluntários idosos saudáveis mostraram uma ligeira diminuição relacionada com a idade na depuração e um aumento na meia-vida da ondansetrona. Entretanto, a grande variabilidade interindividual resultou em uma considerável sobreposição nos parâmetros farmacocinéticos entre jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade) e não foram observadas diferenças na segurança e eficácia observadas entre pacientes com câncer de jovens e idosos matriculados em ensaios clínicos em náuseas e vômitos para suportar uma recomendação de dosagem diferente para os idosos. Com base nas concentrações plasmáticas mais recentes e em modelos de exposição-resposta, um efeito maior sobre QTcF é previsto em pacientes ≥ 75 anos de idade quando comparado com adultos jovens. Informações específicas de doses para administração intravenosa são fornecidas para pacientes acima de 65 anos de idade e acima de 75 anos de idade (ver “Posologia e Administração – Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia – Idosos”).

- Pacientes com disfunção renal

Em pacientes com disfunção renal moderada (*clearance* de creatinina de 15 a 60 ml/min), tanto o *clearance* sistêmico quanto o volume de distribuição foram reduzidos após administração intravenosa de ondansetrona, resultando em um leve e clinicamente insignificante aumento da meia-vida de eliminação (5,4 horas). Em pacientes com disfunção renal grave que requer hemodiálise regular (estudados entre as diálises), a ondansetrona demonstrou perfil farmacocinético essencialmente inalterado após a administração intravenosa.

- Pacientes com disfunção hepática

Nos pacientes com disfunção hepática grave, o *clearance* sistêmico da ondansetrona reduziu-se acentuadamente, a meia-vida de eliminação prolongou-se (15-32 horas) e a biodisponibilidade oral foi de aproximadamente 100% devido à redução do metabolismo pré-sistêmico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ansentrone é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando Ansentrone foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Há relatos de reações de hipersensibilidade em pacientes que já apresentaram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5-HT₃.

Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. Além disso, casos pós-comercialização de *torsades de pointes* têm sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Ansentrone deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do

QTc. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou distúrbios eletrolíticos.

Isquemia miocárdica tem sido relatada em pacientes tratados com ondansetrona. Em alguns casos, predominantemente durante a administração intravenosa, os sintomas apareceram imediatamente após a administração, mas se recuperaram com tratamento imediato. Portanto, deve-se ter cautela durante e após a administração de ondansetrona.

Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrona.

Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de Ansentron e outros fármacos serotoninérgicos (ver “Interações Medicamentosas”). Se o tratamento concomitante com Ansentron e outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

A monitorização cardíaca (eletrocardiograma) deve ser considerada em pacientes com anormalidades eletrolíticas (como hipocalemia ou hipomagnesemia), insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT com base no julgamento do tratamento médico.

Tendo-se em vista que a ondansetrona aumenta o tempo de trânsito no intestino grosso, pacientes com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração.

A ondansetrona injetável não deve ser administrada na mesma seringa nem infundida com qualquer outra medicação.

A ondansetrona injetável deve ser administrada somente com soluções de infusão recomendadas (ver “Posologia e Modo de usar”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em testes psicomotores, a ondansetrona não comprometeu o desempenho do paciente nessas atividades nem causou sedação. Não são previstos efeitos negativos em cada uma dessas atividades pela farmacologia da ondansetrona.

Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo do risco

Em estudos epidemiológicos em humanos, foi observado um aumento nas fendas orofaciais em bebês de mulheres que receberam ondansetrona durante o primeiro trimestre de gravidez (ver “Dados em humanos”).

Estudos reprodutivos em ratos e coelhos não mostraram evidência de dano ao feto (ver “Dados em animais”). O uso de ondansetrona durante a gravidez não é recomendado.

Categoria B de risco na gravidez.

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

Dados em humanos

Três estudos epidemiológicos nos Estados Unidos avaliaram o risco de anomalias congênitas específicas, incluindo fendas orofaciais e malformações cardíacas em crianças nascidas de mães expostas à ondansetrona durante o primeiro trimestre da gravidez.

Um estudo de coorte com 88.467 gestações expostas à ondansetrona mostrou um aumento do risco de fendas orais (3 casos adicionais por 10.000 mulheres tratadas, risco relativo ajustado (RR, 1,24 [IC 95% 1,03-1,48]) sem um aumento aparente no risco de malformações cardíacas. Uma análise de subgrupo publicada separadamente, de 23.877 gestações expostas à ondansetrona intravenosa, não encontrou um risco aumentado de fendas orais ou malformações cardíacas.

Um estudo caso-controle utilizando registros populacionais de defeitos congênitos com 23.200 casos em dois conjuntos de dados relatou um risco aumentado de fenda palatina em um conjunto de dados e nenhum risco aumentado no outro conjunto de dados. Não houve aumento do risco de malformações cardíacas neste estudo.

O segundo estudo de coorte com 3.733 gestações expostas à ondansetrona encontrou um risco ligeiramente aumentado de defeito septal ventricular, risco relativo ajustado 1,7 (IC 95% 1,0-2,9), mas nenhum aumento estatisticamente significativo no risco de malformações cardíacas.

Dados em animais

Até o momento, os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos, as fêmeas grávidas receberam doses orais de ondansetrona até 15 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese. Com a exceção de uma ligeira diminuição no ganho de peso materno nos coelhos, não houve efeitos significativos da ondansetrona nos animais maternos ou no desenvolvimento da descendência. Em doses de 15 mg/kg/dia em ratos e 30 mg/kg/dia em coelhos, a dose materna foi aproximadamente 6 e 24 vezes a dose oral humana máxima recomendada de 24 mg/dia, respectivamente, com base na área de superfície corporal. Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal, ratas grávidas receberam doses orais de ondansetrona até 15 mg/kg/dia do dia 17 da gravidez ao dia 21 da ninhada. Com a exceção de uma ligeira redução no ganho de peso corporal materno, não houve nenhum efeito sobre as ratas grávidas e o desenvolvimento pré e pós-natal de seus descendentes, incluindo o desempenho reprodutivo da geração F1 acoplada. Em uma dose de 15 mg/kg/dia em ratas, a dose materna foi aproximadamente 6 vezes a dose oral máxima recomendada para o ser humano de 24 mg/dia com base na área de superfície corporal.

Lactação

Resumo do risco

Não se sabe se a ondansetrona é transferida para o leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de ondansetrona na criança que está sendo amamentada ou os efeitos da ondansetrona na produção de leite. No entanto, foi demonstrado que a ondansetrona é excretada no leite de animais. Por este motivo, recomenda-se que lactantes sob tratamento com a ondansetrona não amamentem.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Testes de gravidez: o estado de gravidez deve ser verificado para as mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com Ansentron.

Contracepção

As mulheres com potencial reprodutivo devem ser avisadas sobre a possibilidade de Ansentron causar danos ao feto em desenvolvimento. Recomenda-se que mulheres com potencial reprodutivo sexualmente ativas usem métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento e por dois dias após a interrupção do tratamento com Ansentron.

Infertilidade

Não há efeito de Ansentron na fertilidade.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos demonstraram que não há interações farmacocinéticas quando a ondansetrona é administrada com álcool, temazepam, furosemida, tramadol ou propofol.

A ondansetrona é metabolizada por múltiplas enzimas hepáticas do citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Devido à multiplicidade de enzimas capazes de metabolizar a ondansetrona, a inibição ou redução da atividade de uma dessas enzimas (por exemplo, a deficiência genética de CYP2D6) é normalmente compensada por outras enzimas e resulta em pouca ou nenhuma mudança no *clearance* da ondansetrona, não tornando necessário o ajuste de dose.

Deve-se ter cautela quando ondansetrona é coadministrada com drogas que prolongam o intervalo QT e/ou causam distúrbios eletrolíticos (ver o item "Advertências e Precauções").

Apomorfina

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando a ondansetrona foi administrada com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

Fenitoína, carbamazepina e rifampicina

Em pacientes tratados com indutores potentes da CYP3A4, como fenitoína, carbamazepina e rifampicina, o *clearance* oral da ondansetrona foi aumentado e as concentrações plasmáticas reduzidas.

Fármacos serotoninérgicos

Síndrome serotoninérgica (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonômica e anormalidades neuromusculares) tem sido descrita após o uso concomitante de ondansetrona e outros fármacos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), (ver "Advertências e Precauções").

Tramadol

Dados de estudos pequenos indicam que a ondansetrona pode reduzir o efeito analgésico do tramadol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As ampolas de Ansentron devem ser usadas somente uma vez, injetadas ou diluídas imediatamente após serem abertas. Qualquer solução remanescente deve ser descartada. As ampolas não devem ser autoclavadas.

Características físicas e organolépticas: líquido límpido 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

Modo de uso

Via intravenosa ou intramuscular.

As soluções para injeção de Ansentron não devem ser administradas na mesma seringa ou infusão que qualquer outro medicamento.

As soluções para injeção de Ansentron devem ser usadas somente uma vez e injetadas ou diluídas imediatamente após serem abertas. Qualquer solução remanescente deve ser descartada. As ampolas não devem ser autoclavadas.

Estudos de compatibilidade foram realizados com bolsas e equipamentos de PVC. A estabilidade é verificada usando-se bolsas PET ou frascos de vidro tipo 1.

Diluições da ondansetrona em solução de NaCl a 0,9% p/v ou em solução de glicose a 5% p/v demonstraram ser estáveis em seringas de polipropileno. Portanto, considera-se que a ondansetrona diluída com os fluidos compatíveis de infusão recomendados a seguir poderão ser estáveis em seringas de polipropileno.

Segundo as boas práticas farmacêuticas, as soluções intravenosas devem ser preparadas no momento da infusão e sob condições adequadas de assepsia.

Compatibilidade com fluidos intravenosos:

Ansentron injetável deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados. Estudos de compatibilidade têm demonstrado que a solução de Ansentron é estável durante sete dias em temperatura abaixo de 25 °C, sob luz fluorescente ou em refrigerador, com os seguintes fluidos de infusão intravenosa:

- Solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% p/v;
- Solução intravenosa de glicose a 5% p/v;
- Solução intravenosa de manitol a 10% p/v;
- Solução intravenosa de ringer;
- Solução intravenosa de cloreto de potássio a 0,3% p/v + cloreto de sódio a 0,9% p/v;
- Solução intravenosa de cloreto de potássio a 0,3% p/v + glicose a 5% p/v.

Compatibilidade com outras drogas

Ansentrone pode ser administrado por infusão intravenosa de 1 mg/hora, por exemplo, através de um frasco de infusão ou de uma bomba de infusão. As seguintes drogas podem ser administradas, com ondansetrone, nas concentrações de 16 a 160 mcg/ml (8 mg/500 ml e 8 mg/50 ml, respectivamente, por exemplo), através de equipo em Y.

Cisplatina: concentrações de até 0,48 mg/ml (240 mg em 500 ml, por exemplo), administradas durante uma a oito horas.

Fluoruracila: concentrações de até 0,8 mg/ml (2,4 g em três litros ou 400 mg em 500 ml, por exemplo) administradas a uma velocidade de pelo menos 20 ml/h (500 ml por 24 horas). Altas concentrações de 5-fluoruracila podem causar precipitação da ondansetrone. A infusão de 5-fluoruracila pode conter até 0,045% p/v de cloreto de magnésio em adição a outros excipientes que se mostraram compatíveis.

Carboplatina: concentrações na faixa de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (90 mg em 500 ml a 990 mg em 100 ml, por exemplo), administradas durante dez minutos a uma hora.

Etoposídeo: concentrações na faixa de 0,144 mg/ml a 0,25 mg/ml (72 mg em 500 ml a 250 mg em 1.000 ml, por exemplo) administradas durante 30 minutos a uma hora.

Ceftazidima:

Doses na faixa de 250 mg a 2.000 mg reconstituídas com água para injetáveis, como recomendado pelo fabricante (2,5 ml para 250 mg e 10 ml para 2 g de ceftazidima, por exemplo), administradas como injeção intravenosa em bolus durante aproximadamente cinco minutos.

Ciclofosfamida: doses na faixa de 100 mg a 1 g reconstituídas com água para injetáveis, 5 ml por 100 mg de ciclofosfamida, como recomendado pelo fabricante, administradas como injeção intravenosa em bolus durante aproximadamente cinco minutos.

Doxorrubicina: doses na faixa de 10 mg a 100 mg reconstituídas com água para injetáveis por 10 mg de doxorrubicina, 5 ml por 10 mg de doxorrubicina, como recomendado pelo fabricante, administradas como injeção intravenosa em bolus durante aproximadamente cinco minutos.

Dexametasona: podem ser administrados 20 mg de fosfato sódico de dexametasona como injeção intravenosa lenta durante dois a cinco minutos através de equipo em Y de uma infusão, liberando-se 8 mg ou 16 mg de ondansetrone diluída em 50 ml a 100 ml de um líquido de infusão compatível durante aproximadamente 15 minutos. A compatibilidade entre o fosfato sódico de dexametasona e a ondansetrone foi demonstrada com a administração dessas drogas através do mesmo equipo, o que resultou em concentrações na faixa de 32 mcg a 2,5 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona e de 8 mcg a 1 mg/ml de ondansetrone.

Posologia

- Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia

O potencial emetogênico do tratamento de câncer varia de acordo com as doses e combinações dos regimes de quimioterapia e radioterapia usados. A seleção do regime de dose deve ser determinada pela gravidade emetogênica.

Adultos

A dose intravenosa ou intramuscular recomendada é de 8 mg, administrada imediatamente antes do tratamento.

Para quimioterapia altamente emetogênica, uma dose intravenosa inicial máxima de 16 mg de ondansetrone infundida durante 15 minutos pode ser usada. Não deve ser administrada uma dose intravenosa única maior que 16 mg.

A eficácia de Ansentrone em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona administrada antes da quimioterapia. Recomenda-se tratamento oral para proteger contra êmese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.

Doses intravenosas maiores que 8 mg a até um máximo de 16 mg devem ser diluídas em 50 ml a 100 ml de cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável antes da administração e infundidas por não menos que 15 minutos (ver "Modo de usar"). Doses de Ansentrone de 8 mg ou menos não precisam ser diluídas e devem ser administradas como uma injeção intramuscular ou intravenosa lenta em não menos que 30 segundos.

A dose inicial de Ansentrone deve ser seguida por 2 doses adicionais intramusculares ou intravenosas de 8 mg com duas ou quatro horas de intervalo, ou por uma infusão constante de 1 mg/h por até 24 horas.

Crianças e adolescentes (de 6 meses a 17 anos de idade)

A dose em casos de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia pode ser calculada baseada na área de superfície corporal ou peso. Em estudos clínicos pediátricos, ondansetrone foi administrada através de infusão intravenosa diluída em 25 a 50 ml de solução salina ou outro fluido de infusão compatível e infundida por um período superior a 15 minutos.

- Posologia baseada em área de superfície corporal

Ansentrone deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m². A dose intravenosa não deve exceder 8 mg. A dose oral pode começar doze horas depois e pode continuar por até 5 dias (Tabela 1). Não deve ser excedida a dose de adultos.

Tabela 1 - Dosagem baseada em área de superfície corporal para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (idade entre 2 a 17 anos de idade):

Área de superfície corporal	Dia 1	Dias 2 a 6
≥ 0,6 m ² a ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 ou 8 mg/m ² por via intravenosa, mais 8 mg por via oral após 12 horas	8 mg por via oral a cada 12 horas

- Posologia baseada por peso corporal

Ansentrone deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única intravenosa de 0,15 mg/kg. A dose intravenosa não deve exceder 8 mg. No dia 1, duas doses adicionais por via intravenosa podem ser dadas com intervalos de 4 horas. A administração por via oral pode começar doze horas mais tarde e pode continuar por até 5 dias (Tabela 2). Não deve ser excedida a dose de adultos.

Tabela 2 - Posologia baseada em peso corporal para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (idade entre 2 a 17 anos de idade):

Peso corporal	Dia 1	Dias 2 a 6
> 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg, por via intravenosa a cada 4 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas

Idosos

Em pacientes com idade a partir de 65 anos de idade, todas as doses intravenosas devem ser diluídas e infundidas durante 15 minutos e, se repetidas, deve ser dado um intervalo de não menos que quatro horas. Em pacientes de 65 a 74 anos de idade, a dose intravenosa inicial de Ansetron 8 mg ou 16 mg, infundidas durante 15 minutos, deve ser seguida por duas doses de 8 mg infundidas durante 15 minutos, após intervalo de não menos que 4 horas. Em pacientes de 75 anos de idade ou mais, a dose inicial intravenosa de Ansetron não deve exceder 8 mg infundidas durante 15 minutos. A dose inicial de 8 mg deve ser seguida por duas doses de 8 mg, infundidas durante 15 minutos e após um intervalo de não menos que 4 horas (ver “Populações especiais de pacientes – Idosos”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária nenhuma alteração da via de administração, da dose diária nem da frequência de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* de Ansetron é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa ou oral, não deve exceder 8 mg.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Consequentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição à droga dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

Náuseas e vômitos pós-operatórios

Adultos

Para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, recomenda-se usar Ansetron em dose única de 4 mg, que pode ser administrada através de injeção intramuscular ou intravenosa lenta na indução da anestesia. Para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios já estabelecidos, recomenda-se uma dose única de 4 mg administrada através de injeção intramuscular ou intravenosa lenta.

Crianças e adolescentes (de 1 mês a 17 anos de idade)

Para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia sob anestesia geral, pode-se administrar ondansetrona através de injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/kg, até o máximo de 4 mg, antes, durante ou depois da indução da anestesia ou ainda após a cirurgia.

Idosos

Existem poucos estudos com o uso da ondansetrona na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pessoas idosas, entretanto a ondansetrona é bem tolerada por pacientes acima de 65 anos de idade submetidos a quimioterapia.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessária nenhuma alteração da via de administração, da dose diária nem da frequência de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* da ondansetrona é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa ou oral, não deve exceder 8 mg. Recomenda-se, portanto, a administração parenteral ou oral.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Consequentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição à droga dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos muito comuns, comuns e incomuns são determinados geralmente a partir de dados de estudos clínicos. A incidência no grupo placebo foi levada em consideração. Os eventos raros e muito raros são determinados a partir de dados espontâneos pós-comercialização. As frequências seguintes são estimadas na dose padrão recomendada para Ansetron de acordo com indicação e formulação.

Reação muito comum (> 1/10): cefaleia.

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): sensação de calor ou rubor; constipação e reações no local da injeção intravenosa.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): convulsão; transtornos do movimento (inclusive distúrbios extrapiramidais, tais como crises oculóginas, reações distônicas e discinesia, observados sem evidências definitivas de persistência de sequelas clínicas); arritmias; dor torácica, com ou sem depressão do segmento ST; bradicardia; hipotensão; soluços e aumento assintomático de testes funcionais hepáticos (essas reações foram observadas em pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina).

Reações raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): reações de hipersensibilidade imediata, às vezes grave, inclusive anafilaxia; tontura predominantemente durante a administração intravenosa rápida; distúrbios visuais passageiros (como visão turva), predominantemente durante a administração intravenosa e prolongamento do intervalo QT (incluindo *torsades de pointes*).

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$): cegueira passageira, predominantemente durante a administração intravenosa e erupção cutânea tóxica, incluindo necrólise epidérmica tóxica.

A maior parte dos casos de cegueira relatados foi resolvida em até 20 minutos. A maioria dos pacientes recebeu agentes quimioterápicos, inclusive cisplatina. Alguns casos de cegueira passageira foram relatados como de origem cortical.

Reações adversas a medicamentos de notificações espontâneas e casos de cegueira passageira da literatura (frequência desconhecida): as seguintes reações adversas a medicamentos foram derivadas da experiência pós-comercialização com a ondansetrona através relatos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como de origem cortical desconhecida. As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos do MedDRA.

- Distúrbios cardíacos: isquemia miocárdica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A experiência com casos de superdosagem da ondansetrona é limitada. Na maioria deles, os sintomas são muito similares aos relatados acerca dos pacientes que recebem doses recomendadas (ver “Reações adversas”). A ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. O monitoramento por ECG é recomendado em casos de superdosagem.

Têm sido relatados casos de síndrome serotoninérgica em crianças pequenas após superdosagem por via oral.

Tratamento

Não existe antídoto específico contra a ondansetrona. Dessa forma, em casos de superdose, recomenda-se conduzir terapias sintomáticas e de suporte apropriadas.

O uso de ipecacuanha para tratar a superdosagem de ondansetrona não é recomendável, uma vez que é pouco provável que se obtenha resposta satisfatória em razão da própria ação antiemética de Ansentron.

Tratamentos adicionais devem ser clinicamente indicados ou recomendados por centros de toxicologia, quando houver.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0562

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 1º ao 4º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2026	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
22/08/2022	4583808/22-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	02/08/2022	4487827/22-3	11012 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
28/12/2021	8538680/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/07/2021	2654678/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
04/06/2021	0462842/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
16/06/2020	1909581/20-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
20/05/2020	1586775/20-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/12/2019	3495093/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
03/04/2019	0302403/19-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0962452/18-0	1995 – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/12/2018	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
23/11/2018	0050084/19-4	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE	VP e VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
11/12/2015	1079058/15-6	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/04/2015	0290166/15-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 8 – POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
11/11/2014	1014846/14-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE EME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? Item III – DIZERES LEGAIS VPS 1.INDICAÇÕES 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml
11/09/2013	0766720/13-5	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de acordo com a bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico em 17/05/2013	VP e VPS	Solução injetável 4 mg/ 2 ml e 8 mg/ 4 ml