

# **cloridrato de ondansetrona**

Novafarma Indústria

Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

2mg/mL x 2mL

# cloridrato de ondansetrona

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.



## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cloridrato de ondansetrona

## APRESENTAÇÃO

Solução injetável

**cloridrato de ondansetrona 2mg/mL:** caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 2mL.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

(para o controle de náuseas e vômitos pós-operatórios)

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

(para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia)

## COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 2mL contém 4,98mg de cloridrato de ondansetrona di-hidratado equivalente a 4mg de ondansetrona base.

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

Obs.: pode ser utilizado ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio durante a fabricação para ajustar o pH.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Cloridrato de ondansetrona é indicado para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia, em adultos e crianças acima de 6 meses de idade.

Também é indicado para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do período pós-operatório, para adultos e crianças acima de 1 mês de idade.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cloridrato de ondansetrona demonstrou eficácia no controle de náuseas e vômitos em 75% dos pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> MARTY M. et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (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 é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. 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 vômitos pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT<sub>3</sub>. 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 do medicamento aos receptores 5-HT<sub>3</sub> dos neurônios do sistema nervoso periférico e do sistema nervoso central.

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

Cloridrato de ondansetrona 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 8mg e 32mg infundidos intravenosamente durante 15 minutos. Na dose mais elevada testada, de 32mg, 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 8mg, 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 a observada após a administração intravenosa ou intramuscular; o volume de distribuição é de cerca de 140L 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 fármacos hidrossolúveis como a ondansetrona. Em pacientes pediátricos com idade entre 3 e 12 anos de idade submetidos a 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 intravenosa 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 a 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 a 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 inter-individual 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 são fornecidas para pacientes acima de 65 anos de idade e acima de 75 anos de idade (ver item “POSOLOGIA E MODO DE USAR – Posologia – 1. 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 60mL/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**

Cloridrato de ondansetrona 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 cloridrato de ondansetrona 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-HT<sub>3</sub>.

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. Cloridrato de ondansetrona 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.

Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrona. Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de cloridrato de ondansetrona e outros medicamentos serotoninérgicos (ver item "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). Se o tratamento concomitante com cloridrato de ondansetrona e outros medicamentos serotoninérgicos é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

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 em soluções de infusão recomendadas (ver item "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

##### **Uso durante a gravidez e lactação**

A segurança do uso da ondansetrona em mulheres grávidas ainda não foi estabelecida. Avaliações de estudos em animais experimentais não indicaram efeito nocivo direto ou indireto no desenvolvimento do embrião ou feto, no curso da gestação e no desenvolvimento perinatal e pós-natal. Entretanto, uma vez que estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, o uso da ondansetrona durante a gravidez não é recomendado.

Os testes têm demonstrado que a ondansetrona é excretada no leite de animais. Por esse motivo, recomenda-se que lactantes sob tratamento com a ondansetrona não amamentem.

##### **Categoria B de risco na gravidez.**

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

##### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Estudos específicos demonstraram que não existem 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 enzimática ou a 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 co-administrada com medicamentos que prolongam o intervalo QT e/ou causam distúrbios eletrolíticos (ver item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

##### **Apomorfina**

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando cloridrato de ondansetrona foi administrado 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 cloridrato de ondansetrona e outros fármacos serotoninérgicos, incluindo

inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ver item “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**

Cloridrato de ondansetrona 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 (vide ampola e/ou rótulo externo).

**“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 mantêm-se estáveis por 7 dias sob luz fluorescente quando armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).”**

**“Após preparo, as soluções mantêm-se estáveis por 7 dias quando armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C).”**

As ampolas de cloridrato de ondansetrona 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.

Cloridrato de ondansetrona é uma solução límpida, incolor ou quase incolor.

**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.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

**“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**

Uso intravenoso ou intramuscular.

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

Diluições da ondansetrona em solução de cloreto de sódio 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 abaixo 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**

Cloridrato de ondansetrona deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados.

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

#### **Compatibilidade com outros fármacos**

Cloridrato de ondansetrona pode ser administrado por infusão intravenosa de 1mg/hora, por exemplo, através de um frasco de infusão ou de uma bomba de infusão. Os seguintes medicamentos podem ser administrados, com ondansetrona, nas concentrações de 16 a 160µg/mL (8mg/500mL e 8mg/50mL, respectivamente, por exemplo), através de equipo em Y.

- Cisplatina

Concentrações de até 0,48mg/mL (240mg em 500mL, por exemplo) administradas durante uma a oito horas.

- Fluoruracila

Concentrações de até 0,8mg/mL (2,4g em três litros ou 400mg em 500mL, por exemplo) administradas a uma velocidade de pelo menos 20mL/h (500mL por 24 horas). Altas concentrações de 5-fluoruracila podem causar precipitação da ondansetrona. 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 0,18mg/mL a 9,9mg/mL (90mg em 500mL a 990mg em 100mL, por exemplo) administradas durante dez minutos a uma hora.

- Etoposida

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

- Ceftazidima

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

- Ciclofosfamida

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

- Doxorrubicina

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

- Dexametasona

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

#### POSOLOGIA

##### 1. 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 8mg, administrada imediatamente antes do tratamento.

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

A eficácia de cloridrato de ondansetrona em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única intravenosa de 20mg 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 8mg a até um máximo de 16mg devem ser diluídas em 50mL a 100mL de cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável antes da administração e infundidas por não menos que 15 minutos (ver item "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Doses de cloridrato de ondansetrona de 8mg 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 cloridrato de ondansetrona deve ser seguida por 2 doses adicionais intramusculares ou intravenosas de 8mg 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, ondansetrona foi administrada através de infusão intravenosa diluída em 25 a 50mL 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

Cloridrato de ondansetrona deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5mg/m<sup>2</sup>. A dose intravenosa não deve exceder 8mg. A dose oral pode começar doze horas depois e 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)

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

- Posologia baseada por peso corporal

Cloridrato de ondansetrona deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única intravenosa de 0,15mg/kg. A dose intravenosa não deve exceder 8mg.

No 1º dia, 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 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)

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

## **Idosos**

Cloridrato de ondansetrona é bem tolerado por pacientes com idade acima de 65 anos.

Em pacientes com idade a partir de 65 anos, 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 cloridrato de ondansetrona 8mg ou 16mg, infundidas durante 15 minutos, deve ser seguida por duas doses de 8mg 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 cloridrato de ondansetrona não deve exceder 8mg infundidas durante 15 minutos. A dose inicial de 8mg deve ser seguida por duas doses de 8mg, infundidas durante 15 minutos e após um intervalo de não menos que 4 horas (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS – 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 cloridrato de 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 8mg.

### **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 ao medicamento dos que ocorrem na população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

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

### **Adultos**

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

## **Idosos**

Existem poucos estudos com o uso de cloridrato de ondansetrona na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pessoas idosas, entretanto cloridrato de ondansetrona é bem tolerado 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 de cloridrato de 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 8mg.

### **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 ao medicamento 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 cloridrato de ondansetrona de acordo com indicação e formulação.

**Reação muito comum (> 1/10):** dor de cabeça.

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

**Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** convulsão; transtornos do movimento (inclusive distúrbios extrapiramidais, tais como crises oculógiras, 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; aumento assintomático de testes funcionais hepáticos (essas reações foram observadas em pacientes submetidos a quimioterapia com cisplatina).

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

**Reações muito raras (< 1/10.000):** cegueira passageira, predominantemente durante a administração intravenosa; 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.

**“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

### 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 item “REAÇÕES ADVERSAS”). A ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose dependente. O monitoramento por ECG é recomendado em casos de superdosagem.

### 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 cloridrato de ondansetrona.

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

Registro MS 1.1402.0047

Farmacêutico Responsável: Walter F. da Silva Junior  
CRF-GO: 5497

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

ME – 003466

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda  
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO  
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira  
Nº do lote, prazo de validade e data de fabricação  
Vide ampola e/ou rótulo externo.



# 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
24/10/2014	Não se aplica	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2ML
11/07/2014	0565429/14-7	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2ML
1/04/2014	0212837/14-7	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	RESTRIÇÃO DE USO COMPOSIÇÃO INDICAÇÕES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR SUPERDOSE	VPS	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2ML
26/06/2013	0513331/13-9	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	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2ML