

ONTRAX[®]

(cloridrato de ondansetrona di-hidratado)

Blau Farmacêutica S.A.

Solução injetável

2 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

Ontrax®
cloridrato de ondansetrona di-hidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável.

Embalagens contendo 20 ampolas de solução injetável com 4 mg/2 mL.

Embalagens contendo 20 ampolas de solução injetável com 8 mg/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 mL da solução injetável contém:

cloridrato de ondansetrona di-hidratado (equivalente a 2,00 mg de ondansetrona base).....2,50 mg

excipientes: cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio e água para injetáveis q.s.p.....1 mL

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Ontrax® é 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 a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatório, em adultos e crianças a partir de 1 mês de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de 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 **Ontrax®**, 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 vômitos 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-operatórios, no entanto as vias devem ser comuns às da náusea e do vômito induzidos por agentes citotóxicos.

Ontrax® 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 infundidos 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 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 a 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 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 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 requeiram 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

Ontrax® 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-HT₃.

A 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. **Ontrax®** 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.

Hipocalcemia 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 fármacos serotoninérgicos (ver Interações Medicamentosas). Se o tratamento concomitante com **Ontrax®** e outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

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).

A monitorização cardíaca (eletrocardiograma) deve ser considerada em pacientes com anormalidades eletrolíticas (como hipocalcemia 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, 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 **Ontrax®**.

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 da ondansetrona durante a gravidez não é recomendado.

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 a 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 embrio-fetal 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 o cloridrato de ondansetrona é transferido para o leite humano. Não existem dados sobre os efeitos do cloridrato de ondansetrona na criança que está sendo amamentada ou os efeitos do cloridrato de ondansetrona na produção de leite. No entanto,

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

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 **Ontrax®**.

Contracepção

As mulheres com potencial reprodutivo devem ser avisadas sobre a possibilidade de **Ontrax®** 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 **Ontrax®**.

Infertilidade

Não há efeito do cloridrato de ondansetrona na fertilidade.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Este medicamento contém 3,6 mg/mL de sódio, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos demonstraram que não há interações farmacocinéticas quando a ondansetrona é administrada com álcool, temazepam, furosemda, 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 o 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 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

Ontrax® deve ser armazenado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e protegido da luz.

Prazo de validade: 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.

As ampolas de **Ontrax®** 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

Solução injetável límpida, incolor a levemente amarelada.

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 **Ontrax**[®] não devem ser administradas na mesma seringa ou infusão que qualquer outro medicamento. As soluções para injeção de **Ontrax**[®] 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 líquidos 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:

Ontrax[®] injetável deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados. Estudos de compatibilidade têm demonstrado que a solução de **Ontrax**[®] injetável 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

Ontrax[®] injetável 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 ondansetrona, nas concentrações de 16 a 160 µg/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 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 0,18 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 estéril para injeções, como recomendado pelo produtor (2,5 mL para 250 mg e 10 mL para 2 g de ceftazidima, por exemplo), e administradas como injeção intravenosa em *bolus* durante aproximadamente cinco minutos.

ciclofosfamida

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

doxorubicina

Doses na faixa de 10 mg a 100 mg reconstituídas com água estéril para injeções por 10 mg de doxorubicina, 5 mL por 10 mg de doxorubicina, como recomendado pelo fabricante, e 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 ondansetrona 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 ondansetrona foi demonstrada com a administração dessas drogas através do mesmo equipo, o que resultou em concentrações na faixa de 32 µg a 2,5 mg/mL de fosfato sódico de dexametasona e de 8 µg a 1 mg/mL de ondansetrona.

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 ondansetrona infundida durante 15 minutos pode ser usada. Não deve ser administrada uma dose intravenosa única maior que 16 mg.

A eficácia de **Ontrax**® 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 emese 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 **Ontrax**® 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 **Ontrax**® 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, ondansetrona 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

Ontrax® 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)

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

Ontrax® 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)

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

Idosos

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 **Ontrax**® 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 **Ontrax**® 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 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.

Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína / debrisoquina

A meia-vida de eliminação de 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 a 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 **Ontrax**® 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 a 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 de 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* 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 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 o cloridrato de ondansetrona 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; reações no local da 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 grave, 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 *Torsades 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.

Reações adversas a medicamentos de notificações espontâneas e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas a medicamentos foram derivadas da experiência pós-comercialização com cloridrato de 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 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 **Ontrax®**.

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.

II) DIZERES LEGAIS

Registro 1.1637.0041

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60



Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.
CEP: 06705-030. Cotia, SP.
www.blau.com

Produzido por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, nº 84.

CEP: 05566-000. São Paulo, SP.

ou

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.

CEP: 06705-030. Cotia, SP.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
09/10/2024	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2024	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS II) Dizeres Legais	VPS	2 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 2 ML 2 MG/ML SOL INJ CT 20 AMP VD AMB X 2 ML 2 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD AMB X 2 ML 2 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 4 ML 2 MG/ML SOL INJ CT 20 AMP VD AMB X 4 ML 2 MG/ML SOL INJ CT 100 AMP VD AMB X 4 ML
13/07/2020	2263938/20-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2020	2263938/20-1	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2020	Advertências e Precauções	VPS	Todas
04/02/2020	0358524/20-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2020	0358524/20-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2020	Identificação do Medicamento 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VPS	Todas

10/05/2016	1718701/16-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2016	1718701/16-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2016	Dizeres Legais	VPS	Todas
10/09/2015	0803579/15-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	0803579/15-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	1. Indicações 8. Posologia e Modo de usar 10. Superdose 1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento?	VPS	Todas
26/06/2014	0503145/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0503145/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Todos	VPS	Todas