

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ondansetrom toLife 4 mg comprimidos orodispersíveis

Ondansetrom toLife 8 mg comprimidos orodispersíveis

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 4 mg ou 8 mg de ondansetrom.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido orodispersível de Ondansetrom toLife 4 mg contém 55,906 mg de lactose mono-hidratada e 0,994 mg de aspartamo.

Cada comprimido orodispersível de Ondansetrom toLife 8 mg contém 111,812 mg de lactose mono-hidratada e 1.988 mg de aspartamo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Os comprimidos orodispersíveis são redondos e brancos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Ondansetrom toLife está indicado para o controlo das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia.

Ondansetrom toLife está também indicado para a prevenção das náuseas e vômitos do pós-operatório.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e radioterapia (NVIQ e NVIR):

O potencial emetogénico do tratamento do cancro varia de acordo com as doses e com as associações dos regimes de quimioterapia e radioterapia utilizados. A seleção do regime deve ser determinada pela gravidade do desafio emetogénico.

#### Populações

##### - NVIQ e NVIR em adultos:

A dose oral recomendada é 8 mg administrada 1 a 2 horas antes do tratamento de quimioterapia ou radioterapia, seguido de 8 mg, também por via oral, de 12 horas em 12 horas, até ao máximo de 5 dias.

Para a quimioterapia altamente emetogénica pode ser administrada uma dose única oral até 24 mg de ondansetrom, administrada em associação com 12 mg de fosfato sódico de dexametasona oral, 1 a 2 horas antes da quimioterapia. Após as primeiras 24 h, a terapêutica oral ou retal com ondansetrom pode continuar até durante 5 dias após cada ciclo de tratamento. A dose oral recomendada é de 8 mg, duas vezes por dia.

##### - NVIQ em Crianças e Adolescentes (idade entre os 6 meses e os 17 anos)

A dose para NVIQ pode ser calculada com base na área de superfície corporal (ASC) ou no peso. Em estudos clínicos pediátricos, o ondansetrom foi administrado por perfusão IV diluído em 25 a 50 ml de solução salina ou outra solução para perfusão compatível (ver Instruções de Utilização e Manuseamento) e administrado durante pelo menos 15 minutos.

#### Dose por ASC

O ondansetrom deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia, como uma dose IV única de 5 mg/m<sup>2</sup>. A dose IV não deve exceder os 8 mg. A administração oral pode começar 12 horas depois e pode continuar até durante 5 dias (Tabela 1). As doses de adulto não devem ser excedidas.

Tabela 1: Posologia para NVIQ baseada na ASC (idade entre os 6 meses e os 17 anos)

| ASC                                            | Dia 1                                                                          | Dias 2 - 6                               |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| ≥ 0,6 m <sup>2</sup> a<br>≤ 1,2 m <sup>2</sup> | 5 mg/m <sup>2</sup> IV mais<br>4 mg em comprimidos após 12<br>horas            | 4 mg em comprimidos de 12 em 12<br>horas |
| > 1,2 m <sup>2</sup>                           | 5 mg/m <sup>2</sup> IV ou 8 mg IV mais<br>8 mg em comprimidos após 12<br>horas | 8 mg em comprimidos de 12 em 12<br>horas |

#### Dose por peso corporal:

O ondansetrom deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia como uma dose IV única de 0,15 mg/kg. A dose IV não deve exceder os 8 mg. No dia 1, podem ser administradas duas doses IV adicionais em intervalos de 4 horas. A administração oral pode começar 12 horas depois e pode continuar até 5 dias (Tabela 2). As doses de adulto não devem ser excedidas.

Tabela 2: Posologia para NVIQ baseada no peso corporal (idade entre os 6 meses e os 17 anos)

| Peso    | Dia 1                                     | Dias 2 – 6                            |
|---------|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| > 10 kg | Até 3 doses de 0,15 mg/kg de 4 em 4 horas | 4 mg em comprimidos de 12 em 12 horas |

- NVIQ e NVIR em idosos:

O ondansetrom é bem tolerado por doentes com idade superior a 65 anos.

Não é necessária alteração da dose oral ou da frequência administração.

- Doentes com insuficiência renal

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

- Doentes com insuficiência hepática

A depuração do ondansetrom é significativamente reduzida e a semi-vida sérica significativamente prolongada em indivíduos com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes doentes, a dose total diária IV ou oral de 8 mg não deve ser excedida.

- Doentes com deficiente metabolismo da esparteína/debrisoquina

A semi-vida de eliminação do ondansetrom não é alterada em doentes com deficiente metabolismo de esparteína e debrisoquina. Por conseguinte, nestes doentes doses repetidas não originarão níveis de exposição diferentes dos atingidos na população em geral. Não é necessária alteração da dose diária ou da frequência de administração.

Náuseas e vômitos do pós-operatório (NVPO):

Populações

- NVPO em Adultos

Na prevenção das náuseas e vômitos do pós-operatório, a dose oral recomendada é de 16 mg, 1 hora antes da anestesia.

No tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório estabelecidos, recomenda-se a administração do ondansetrom por injeção.

- NVPO em crianças e adolescentes (idade entre 1 mês e os 17 anos)

Não foram realizados estudos sobre a utilização do ondansetrom administrado oralmente na prevenção ou tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório; neste caso, recomenda-se injeção IV lenta (não menos do que 30 segundos).

- Idosos

A experiência de utilização do ondansetrom na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório no idoso é limitada, no entanto, o ondansetrom é bem tolerado em doentes com idade superior a 65 anos sujeitos a quimioterapia.

- Insuficiência renal

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

- Insuficiência hepática:

A depuração do ondansetrom é significativamente reduzida e a semi-vida sérica significativamente prolongada em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes doentes a dose diária total IV ou oral não deve exceder 8 mg.

- Doentes com deficiente metabolismo da esparteína/debrisoquina:

A semi-vida de eliminação do ondansetrom não é alterada em doentes com deficiente metabolismo da esparteína e debrisoquina. Por conseguinte, doses repetidas não originarão níveis de exposição diferentes dos atingidos na população em geral. Não é necessária alteração da dose diária ou da frequência de administração.

Modo de administração

Colocar o comprimido orodispersível de Ondansetrom toLife na língua, onde dispersará em segundos, deglutindo de seguida.

Ondansetrom toLife está disponível sob a forma de comprimidos orodispersíveis. Se for necessária outra forma farmacêutica deverá ser selecionado outro medicamento contendo ondansetrom.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Com base em notificações de hipotensão profunda e perda de consciência quando o ondansetrom foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante com a apomorfina está contraindicado.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes que manifestaram hipersensibilidade a outros antagonistas seletivos dos recetores 5HT<sub>3</sub>.

O ondansetrom prolonga o intervalo QT de forma dose-dependente (ver secção 5.1). Adicionalmente, têm sido notificados casos de Torsade de Pointes em doentes a utilizar ondansetrom. O ondansetrom deve ser evitado em doentes com síndrome do intervalo QT longo congénito. O ondansetrom deve ser administrado com precaução a doentes que tenham ou possam desenvolver prolongamento do intervalo QTc, incluindo doentes com anomalia eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou doentes a tomar outros medicamentos que levem a prolongamento QT ou anomalia eletrólíticas.

A hipocalemia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrom.

O síndrome serotoninérgico tem sido descrito após a utilização concomitante de ondansetrom com outros medicamentos serotoninérgicos (ver secção 4.5). Se o tratamento concomitante com ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se a observação apropriada da dose.

Como o ondansetrom é conhecido por aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes que apresentem sinais de obstipação intestinal sub-aguda devem ser monitorizados após administração.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria (PKU). Não estão disponíveis dados pré-clínicos nem dados clínicos para avaliar a utilização de aspartamo em lactentes com menos de 12 semanas de idade.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existe evidência de que o ondansetrom induza ou iniba o metabolismo de outros fármacos frequentemente administrados concomitantemente. Estudos específicos demonstraram que não existem interações farmacocinéticas quando o ondansetrom é administrado com o álcool, temazepan, furosemida, tramadol ou propofol.

O ondansetrom é metabolizado por inúmeras enzimas hepáticas do citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Devido à multiplicidade de enzimas metabólicas capazes de metabolizar o ondansetrom, a inibição enzimática ou a reduzida atividade de uma enzima (por ex.: deficiência genética da CYP2D6) é normalmente compensada por outras enzimas, devendo resultar numa alteração pequena ou insignificante da depuração total do ondansetrom ou da dosagem necessária.

Recomenda-se precaução na administração concomitante de ondansetrom com medicamentos que prolonguem o intervalo QT e/ou causem anomalias eletrólíticas (ver secção 4.4).

##### Apomorfina

Com base em notificações de hipotensão profunda e perda de consciência quando o ondansetrom foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante com a apomorfina é contraindicado

##### Fenitoína, Carbamazepina e Rifampicina

Nos doentes tratados com indutores potentes da CYP3A4 (por ex.: fenitoína, carbamazepina e rifampicina) a depuração oral do ondansetrom aumentou e a concentração sanguínea do ondansetrom diminuiu.

Medicamentos serotoninérgicos (por ex. ISRSs e IRSNs)

O síndrome serotoninérgico (incluindo alterações no estado mental, instabilidade neurovegetativa e anomalias neuromusculares) tem sido descrito após a utilização concomitante de ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ver secção 4.4).

Tramadol

A informação de pequenos estudos demonstrou que o ondansetrom pode reduzir o efeito analgésico de tramadol.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem considerar o uso de contraceção.

Gravidez

Estudos epidemiológicos têm evidenciado que o ondansetrom causa malformações orofaciais quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez.

Num estudo de coorte que incluiu 1,8 milhões de mulheres grávidas, a utilização de ondansetrom no primeiro trimestre foi associada a um risco aumentado de fenda palatina (3 casos adicionais por cada 10 000 mulheres tratadas; risco relativo ajustado de 1,24 (IC 95% 1,03-1,48)).

Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre malformações cardíacas mostram resultados contraditórios.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva.

O ondansetrom não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez.

Amamentação

Estudos efetuados em animais mostraram que o ondansetrom passa para o leite de animais lactantes. É portanto recomendado que as mulheres sob terapêutica com ondansetrom não amamentem os seus bebés.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nos testes psicomotores, o ondansetrom não alterou a capacidade de execução de tarefas nem provocou sedação. Os efeitos nocivos nestas atividades não são preditivos da farmacologia do ondansetrom.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis estão classificados por classes de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como: Muito Frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco Frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muito

Raros (<1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos muito frequentes, frequentes e pouco frequentes foram geralmente determinados a partir de informação de ensaios clínicos. A incidência no placebo foi tida em consideração. Os efeitos indesejáveis raros e muito raros foram geralmente determinados a partir de notificações espontâneas, pós-comercialização.

As seguintes frequências estão estimadas para as doses de ondansetrom padrão recomendadas. Os perfis de acontecimentos adversos em crianças e adolescentes foram comparáveis aos observados em adultos.

#### Doenças do sistema imunitário

Raros: Reações de hipersensibilidade imediata, por vezes grave, incluindo anafilaxia.

#### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias.

Pouco frequentes: Convulsões, distúrbios no movimento (incluindo reações extrapiramidais, tais como reações distónicas, crises oculogíricas e discinésia) foram observadas sem evidência definitiva de sequelas clínicas persistentes.

#### Afeções oculares

Raros: perturbações visuais transitórias (por ex.: visão enevoadada) predominantemente durante administração IV.

Muito raros: Cegueira transitória predominantemente durante administração IV. A maioria dos casos de cegueira notificados resolveu-se em 20 minutos. Muitos dos doentes tinham recebido fármacos quimioterápicos, o que inclui a cisplatina. Alguns casos de cegueira transitória foram relatados como sendo de origem cortical.

#### Cardiopatias

Pouco frequentes: Arritmias, dor torácica com ou sem infra-desnivelamento do segmento ST, bradicardia.

Raros: prolongamento do intervalo QTc (incluindo Torsade de Pointes).

#### Vasculopatias

Frequentes: Sensação de calor ou rubor.

Pouco frequentes: Hipotensão.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Soluços.

#### Doenças gastrointestinais

Frequentes: Obstipação.

#### Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: aumentos assintomáticos dos valores nos testes da função hepática#.

# Estes acontecimentos foram observados com maior frequência em doentes em quimioterapia com cisplatina.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: erupção cutânea tóxica, incluindo necrólise epidérmica tóxica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício- risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A experiência de sobredosagem com ondansetrom é limitada. Na maioria dos casos, os sintomas foram semelhantes aos já relatados em doentes tratados com as doses recomendadas (ver secção 4.8).

O ondansetrom prolonga o intervalo QT de forma dose-dependente. Recomenda-se a monitorização do ECG em casos de sobredosagem.

População pediátrica

Têm sido notificados casos pediátricos compatíveis com síndrome de serotonina após sobredosagem oral inadvertida de ondansetron (ingestão excedida estimada de 4 mg/kg) em lactentes e crianças de 12 meses a 2 anos.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para o ondansetrom, como tal, em caso de suspeita de sobredosagem, deve ser dada terapêutica sintomática e de suporte apropriada.

Não se recomenda a utilização de ipecacuanha no tratamento da sobredosagem com ondansetrom, pois não é provável que os doentes respondam devido à ação antiemética do ondansetrom.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.7 Sistema nervoso central. Antieméticos e antivertiginosos.  
Código ATC: A04A A01

### Mecanismo de ação

O ondansetrom é um antagonista potente dos recetores 5HT<sub>3</sub>, altamente seletivo. O seu exato mecanismo de ação no controlo das náuseas e vômitos não é conhecido.

Os agentes quimioterápicos citostáticos e a radioterapia podem provocar a libertação de 5HT no intestino delgado, iniciando o reflexo do vômito por ativação dos recetores 5HT<sub>3</sub> da via aferente vagal. O ondansetrom bloqueia o início deste reflexo.

A ativação da via aferente vagal pode também provocar a libertação de 5HT na área postrema, localizada na base do quarto ventrículo, induzindo a emese por um mecanismo central. Assim, o efeito do ondansetrom no controlo das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e radioterapia é devido, provavelmente, ao antagonismo dos recetores 5HT<sub>3</sub>, nos neurónios localizados tanto no sistema nervoso central como periférico.

Os mecanismos de ação nas náuseas e vômitos do pós-operatório não são conhecidos mas poderão existir vias comuns com as náuseas e vômitos induzidos pelos citotóxicos.

### Efeitos farmacodinâmicos

O ondansetrom não altera as concentrações plasmáticas da prolactina.

### Prolongamento do intervalo QT

O efeito do ondansetrom no intervalo QTc foi avaliado num estudo cruzado em dupla ocultação, com aleatorização e controlado por placebo e por positivo (moxifloxacina) realizado em 58 homens e mulheres adultos e saudáveis. As doses de ondansetrom incluíram 8 mg e 32 mg administrados por via intravenosa durante 15 minutos. Na dose máxima avaliada de 32 mg, a diferença média máxima (limite superior do IC de 90%) no QTcF a partir do placebo após a correção do valor inicial foi de 19,6 (21,5) mseg. Na dose mínima avaliada de 8 mg, a diferença média máxima (limite superior do IC de 90%) no QTcF a partir do placebo após correção do valor inicial foi de 5,8 (7,8) mseg. Neste estudo não existiram determinações do QTcF superiores a 480 mseg nem prolongamento do QTcF superior a 60 mseg.

### Eficácia e Segurança clínicas

Crianças e adolescentes (idade entre 1 mês e 17 anos)

NVIQ

A eficácia do ondansetrom no controlo da emese e náuseas induzidas pela quimioterapia oncológica foi avaliada num ensaio randomizado, em dupla ocultação, em 415 doentes com idades entre 1 e 18 anos (S3AB3006). Nos dias da quimioterapia, os doentes receberam 5 mg/m<sup>2</sup> de ondansetrom IV e 4 mg de ondansetrom por via oral após 8 a 12 horas, ou 0,45 mg/kg de ondansetrom IV e placebo por via oral após 8 a 12 horas. Após a quimioterapia, ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom em xarope, duas vezes por dia, durante 3 dias. O controlo completo da emese no pior dia da quimioterapia foi de 49% (5 mg/m<sup>2</sup> IV e 4 mg de ondansetrom por via oral) e 41% (0,45 mg/kg IV e placebo por via oral). Após a quimioterapia, ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom em xarope, duas vezes por dia durante 3 dias. Não houve diferença na incidência global ou na natureza das reações adversas entre os dois grupos de tratamento.

Um ensaio randomizado com dupla ocultação, controlado com placebo (S3AB4003) em 438 doentes com idades entre os 1 e os 17 anos, demonstrou o controlo completo da emese no pior dia da quimioterapia em:

- 73% dos doentes quando o ondansetrom foi administrado por via intravenosa, na dose de 5 mg/m<sup>2</sup> IV, juntamente com 2 a 4 mg de dexametasona por via oral
  - 71% dos doentes quando o ondansetrom foi administrado como xarope, na dose de 8 mg, juntamente com 2 a 4 mg de dexametasona por via oral nos dias da quimioterapia.
- Após a quimioterapia, ambos os grupos receberam 4 mg de xarope de ondansetrom, duas vezes por dia, durante 2 dias. Não houve diferença na incidência ou na natureza das reações adversas entre os dois grupos de tratamento.

A eficácia do ondansetrom em 75 crianças com idades entre os 6 e os 48 meses foi investigada num ensaio aberto, não comparativo, de um braço (S3A40320). Todas as crianças receberam três doses de 0,15 mg/kg de ondansetrom IV, administradas 30 minutos antes do início da quimioterapia e, depois, 4 e 8 horas após a primeira dose. O controlo completo da emese foi alcançado em 56% dos doentes.

Outro estudo aberto, não comparativo, de um braço (S3A239) investigou a eficácia de uma dose de 0,15 mg/kg de ondansetrom IV, seguida de duas doses de 4 mg de ondansetrom oral para crianças com idades <12 anos e 8 mg para crianças com idades ≥ 12 anos (número total de crianças n = 28).

O controlo completo da emese foi alcançado em 42% dos doentes.

## NVPO

A eficácia de uma dose única de ondansetrom na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório foi investigada num estudo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 670 crianças de 1 a 24 meses (idade pós-concetual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Os indivíduos incluídos estavam agendados para serem submetidos a uma cirurgia eletiva sob anestesia geral e tinham um estatuto ASA ≤ III. Uma dose única de 0,1 mg/kg de ondansetrom foi administrada cinco minutos após a indução da anestesia. A proporção de indivíduos que tiveram pelo menos um episódio emético durante o período de

avaliação de 24 horas (ITT) foi maior para os doentes que receberam placebo do que para aqueles que receberam ondansetrom (28% vs 11%,  $p < 0,0001$ ).

Quatro estudos com dupla ocultação, controlados por placebo, foram realizados em 1469 doentes do género masculino e do género feminino (com idades entre os 2 e os 12 anos) submetidos a anestesia geral. Os doentes foram aleatoriamente submetidos a doses únicas de ondansetrom IV (0,1 mg/ kg para doentes pediátricos pesando 40 kg ou menos, 4 mg para doentes pediátricos pesando mais de 40 kg; número de doentes = 735) ou a placebo (número de doentes = 734). O fármaco do estudo foi administrado durante pelo menos 30 segundos, imediatamente antes ou após a indução da anestesia.

O ondansetrom foi significativamente mais eficaz que o placebo na prevenção de náuseas e vômitos. Os resultados destes estudos estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Prevenção e tratamento das NVPO na População Pediátrica – Resposta ao tratamento durante 24h

| Estudo | Resultado | Ondansetrom % | Placebo % | p-value      |
|--------|-----------|---------------|-----------|--------------|
| S3A380 | CR        | 68            | 39        | $\leq 0,001$ |
| S3GT09 | CR        | 61            | 35        | $\leq 0,001$ |
| S3A381 | CR        | 53            | 17        | $\leq 0,001$ |
| S3GT11 | Sem       | 64            | 51        | 0,004        |
| S3GT11 | Sem emese | 60            | 47        | 0,004        |

CR = sem episódios de emese, resgate ou descontinuação

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do ondansetrom não são alteradas em doses repetidas.

### Absorção

Após administração oral, o ondansetrom sofre absorção passiva e completa pelo trato gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas aproximadamente 1,5 horas após administração. Para doses superiores a 8 mg, o aumento na exposição sistémica ao ondansetrom é maior que proporcional à dose; isto pode refletir uma diminuição no metabolismo de primeira passagem em doses orais mais elevadas.

A biodisponibilidade média em indivíduos saudáveis do género masculino, após a administração de um único comprimido de 8 mg, é de aproximadamente 55 a 60%. A biodisponibilidade é ligeiramente aumentada pela presença de alimentos, mas não é alterada pelos antiácidos.

### Distribuição

O ondansetrom não está altamente ligado às proteínas (70 a 76%).

A distribuição do ondansetrom após administração oral, IM ou IV em adultos é semelhante a um volume de distribuição, no estado de equilíbrio, de cerca de 140 L.

#### Biotransformação

O ondansetrom é eliminado da circulação sistêmica predominantemente por metabolização hepática, através de múltiplas vias enzimáticas. A ausência da enzima CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não tem efeito na farmacocinética de ondansetrom.

#### Eliminação

O ondansetrom é eliminado da circulação sistêmica predominantemente por metabolização hepática. Menos de 5% da dose absorvida é excretada na urina na forma inalterada.

A distribuição do ondansetrom após administração oral, IM ou IV é semelhante a uma semi-vida de eliminação terminal de cerca de 3 horas.

#### Populações especiais

##### - Género

Foram demonstradas diferenças na distribuição do ondansetrom relacionadas com o género: com as mulheres a terem uma maior taxa e extensão de absorção após administração oral e menor depuração sistêmica e volume de distribuição (ajustado ao peso).

##### - Crianças e Adolescentes (idade entre 1 mês e os 17 anos)

Em doentes pediátricos com idades entre 1 e os 4 meses (n=19) submetidos a cirurgia, a depuração normalizada para o peso foi de aproximadamente 30% mais lenta do que em doentes com idades entre os 5 e os 24 meses (n = 22), mas comparável à de doentes com idades entre os 3 e os 12 anos.

A semivida na população de doentes entre os 1 e os 4 meses foi reportada em média 6,7 horas comparada com as 2,9 horas para doentes na faixa etária dos 5 aos 24 meses e dos 3 aos 12 anos de idade. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos na população de doentes de 1 aos 4 meses podem ser explicadas em parte pela elevada percentagem de água corporal total nos recém-nascidos e nos lactentes e pelo elevado volume de distribuição para fármacos solúveis em água como o ondansetrom.

Em doentes pediátricos com idades entre os 3 e os 12 anos, submetidos a cirurgia eletiva com anestesia geral, os valores absolutos quer da depuração quer do volume de distribuição do ondansetrom foram reduzidos, em comparação com os valores em doentes adultos. Ambos os parâmetros aumentaram de forma linear com o peso e, por volta dos 12 anos de idade, os valores foram semelhantes aos dos adultos jovens. Quando os valores da depuração e do volume de distribuição foram normalizados pelo peso corporal,

os valores para estes parâmetros foram semelhantes entre as populações de diferentes grupos etários. O uso de doses baseadas no peso compensa as alterações relacionadas com a idade e é efetivo na normalização da exposição sistêmica em doentes pediátricos.

A análise farmacocinética populacional foi realizada em 428 indivíduos (doentes com cancro, doentes de cirurgia e voluntários saudáveis) com idades entre 1 mês e os 44 anos após a administração IV de ondansetrom. Com base nesta análise, a exposição sistêmica (AUC) do ondansetrom, após administração oral ou IV, em crianças e adolescentes, foi comparável à dos adultos, com exceção de crianças com idades entre 1 a 4 meses. O volume de distribuição foi relacionado com a idade e foi menor nos adultos do que em lactentes e crianças. A depuração foi relacionada com o peso mas não com a idade, com exceção de lactentes com idades entre 1 a 4 meses. É difícil concluir se houve uma redução adicional na depuração relacionada com a idade em lactentes de 1 a 4 meses ou se simplesmente houve uma variabilidade inerente devido ao baixo número de indivíduos estudados neste grupo etário. Uma vez que doentes com menos de 6 meses de idade só irão receber uma dose única para NVPO, uma diminuição da depuração não é suscetível de ser clinicamente relevante.

#### - Idosos

Estudos de fase I iniciais em voluntários idosos saudáveis demonstraram uma ligeira diminuição na depuração e um aumento da semi-vida do ondansetrom, relacionado com a idade. Contudo, a variabilidade inter-individual alargada resultou numa considerável sobreposição dos parâmetros farmacocinéticos entre indivíduos mais novos (< 65 anos de idade) e indivíduos idosos ( $\geq$  65 anos de idade) e não existiram diferenças globais na segurança e eficácia observadas entre os doentes mais novos e idosos com cancro envolvidos nos ensaios clínicos de NVIQ, que suportem uma recomendação com diferente dosagem para o idoso.

Com base em concentrações plasmáticas de ondansetrom e modelos de exposição-resposta mais recentes, prevê-se um efeito superior no QTfC nos doentes com  $\geq$  75 anos de idade comparativamente a adultos jovens. Encontra-se indicada informação específica de dosagem para doentes com mais de 65 anos de idade e com mais de 75 anos de idade (ver secção 4.2, NVIQ e NVIR em idosos).

#### - Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 15-60 ml/min), tanto a depuração sistêmica como o volume de distribuição estão diminuídos após administração IV do ondansetrom, resultando num ligeiro, mas clinicamente insignificante, aumento da semi-vida de eliminação (5,4 h). Um estudo em doentes com insuficiência renal grave sujeitos a hemodiálise regular (estudados entre as diálises), demonstrou que a farmacocinética do ondansetrom permanece essencialmente inalterada após a administração IV.

#### - Insuficiência hepática

Em doentes com insuficiência hepática grave a depuração sistémica do ondansetrom está significativamente diminuída, com prolongamento da semi-vida de eliminação (15-32 horas) e uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100% devido ao metabolismo pré-sistémico reduzido.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A informação não-clínica disponível, baseada em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade, potencial carcinogénico e de toxicidade reprodutiva, não revela riscos especiais para o Homem.

Um estudo em canais iónicos cardíacos clonados humanos mostrou que o ondansetrom, a concentrações clinicamente relevantes, tem potencial para afetar a repolarização cardíaca por bloqueio dos canais de potássio hERG. Num estudo do intervalo QT em voluntários humanos observou-se prolongamento do intervalo QT dependente da dose (ver secção 5.1).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada  
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição  
Crospovidona  
Silicato de cálcio  
Aspartamo  
Aroma a hortelã-pimenta  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alumínio/Alumínio.

Embalagens contendo 10, 20 ou 30 comprimidos orodispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

toLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Av. do Forte, 3, Edif. Suécia IV, Piso 0  
2794-093 Carnaxide  
Portugal

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ondansetrom toLife 4 mg comprimidos orodispersíveis

Nº de registo: 5771126 – 10 comprimidos orodispersíveis; 4 mg; Blister

Nº de registo: xxxxxxxx – 20 comprimidos orodispersíveis; 4 mg; Blister

Nº de registo: 5771134 – 30 comprimidos orodispersíveis; 4 mg; Blister

Ondansetrom toLife 8 mg comprimidos orodispersíveis

Nº de registo: 5771100 – 10 comprimidos orodispersíveis; 8 mg; Blister

Nº de registo: xxxxxxxx – 20 comprimidos orodispersíveis; 8 mg; Blister

Nº de registo: 5771118 – 30 comprimidos orodispersíveis; 8 mg; Blister

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO