

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ondansetrom Labesfal 4 mg/2 ml Solução injetável  
Ondansetrom Labesfal 8 mg/4 ml Solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 1 ml de solução injetável contém 2 mg de ondansetrom (sob a forma de cloridrato de ondansetrom di-hidratado).

Cada ampola com 2 ml contém 4 mg de ondansetrom.  
Cada ampola com 4 ml contém 8 mg de ondansetrom

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada 1 ml de solução injetável contém 3,34mg de sódio sob a forma de citrato de sódio di-hidratado e cloreto de sódio.

Cada ampola com 2ml contém 6,68 mg de sódio.

Cada ampola com 4ml contém 13,36 mg de sódio.

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução injetável límpida e incolor.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Adultos:

Ondansetrom está indicado no controlo de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia e para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO).

População pediátrica:

Ondansetrom está indicado no controlo de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) em crianças com idade igual ou superior 6 meses, e na prevenção e tratamento da NVPO em crianças com idade igual ou superior 1 mês.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Para injeção intravenosa ou após diluição para perfusão intravenosa.

Para indicações sobre como diluir o medicamento antes de administrar, ver secção 6.6.

## Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia

Adultos:

O potencial emetogénico do tratamento do cancro varia em função das doses e das combinações dos regimes de quimioterapia e radioterapia utilizados. A seleção do regime posológico deve ser determinada pela gravidade do desafio emetogénico.

A via de administração e a dose de ondansetrom devem ser flexíveis, no intervalo de 8 a 16 mg por dia e selecionadas como a seguir se indica.

Não exceder a dose única de 16 mg de ondansetrom, numa perfusão de duração superior a 15 minutos (durante não menos de 30 segundos).

### Quimioterapia e radioterapia emetogénica

Para os doentes a receberem quimioterapia ou radioterapia, o ondansetrom pode ser administrado quer por via intravenosa quer por via oral.

Para a maioria dos doentes a receber quimioterapia e radioterapia emetogénica, 8 mg de ondansetrom devem ser administradas por injeção intravenosa lenta, (durante não menos de 30 segundos) ou como perfusão intravenosa de curta duração durante 15 minutos, imediatamente antes do tratamento, seguido por 8 mg por via oral de 12 em 12 horas.

Para proteger da emese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas, o tratamento oral ou retal com ondansetrom pode ser continuado até 5 dias após o tratamento.

Para administração por via oral por favor consultar o RCM de ondansetrom comprimidos.

### Quimioterapia altamente emetogénica

Para doentes a receber quimioterapia altamente emetogénica, por ex. doses elevadas de cisplatina, o ondansetrom pode ser administrado por via intravenosa.

O ondansetrom demonstrou ser igualmente eficaz nos seguintes regimes posológicos durante as primeiras 24 horas de quimioterapia:

- Dose única de 8 mg por injeção intravenosa lenta (durante não menos de 30 segundos), imediatamente antes da quimioterapia;
  - Dose de 8 mg por injeção intravenosa lenta (durante não menos de 30 segundos) ou como uma perfusão intravenosa de curta duração durante 15 minutos, imediatamente antes da quimioterapia, seguida por outras duas administrações intravenosas (durante não menos de 30 segundos) de 8 mg separadas por um intervalo de 4 horas, ou por uma perfusão constante de 1mg/hora durante até 24 horas;
  - Dose inicial máxima de 16 mg por injeção intravenosa diluída em 50-100 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9% p/V) ou de outras soluções para perfusão compatíveis (ver Compatibilidade com outros fármacos na secção 6.6) e perfundida em não menos de 15 minutos, imediatamente antes da quimioterapia. A dose inicial pode ser seguida por mais duas doses intravenosas (durante não menos de 30 segundos) de 8 mg, separadas por um intervalo de quatro horas.
- Doses únicas superiores a 16 mg não devem ser administradas devido ao risco de prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Doses entre 8 mg e 16 mg de ondansetrom devem apenas ser administradas através de perfusão em não menos de 15 minutos.

A seleção do regime posológico deve ser determinada pela gravidade do estímulo emetogénico.

Não deve ser excedida a dose única de 16 mg de ondansetrom, numa perfusão de duração superior a 15 minutos;

A eficácia do ondansetrom em quimioterapia altamente emetogénica pode ser aumentada através da adição de uma dose única de 20 mg de fosfato de dexametasona intravenoso, administrada antes da quimioterapia.

Para proteger da emese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas, o tratamento oral ou retal com ondansetrom pode ser continuado até 5 dias após o tratamento.

**População pediátrica:**

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ) em crianças e adolescentes (idades entre 6 meses e 17 anos)

A dose para NVIQ pode ser calculada com base na área de superfície corporal (ASC) ou no peso – ver abaixo. Posologias baseadas no peso resultam em doses totais diárias mais elevadas quando comparadas com as doses calculadas com base na ASC (ver secções 4.4 e 5.1). Em estudos clínicos pediátricos, o ondansetrom foi administrado por perfusão IV diluído em 25 ml a 50 ml de solução salina ou outra solução para perfusão compatível (ver secção 6.6) e administrado durante pelo menos 15 minutos.

A solução injetável de ondansetrom deve ser diluída em solução de glucose a 5% p/V ou cloreto de sódio a 0,9% p/V ou outra solução de perfusão compatível (ver secção 6.6) e administrada durante pelo menos 15 minutos.

Não existem dados de ensaios clínicos controlados sobre a administração de ondansetrom na prevenção da emese retardada ou prolongada provocada por NVIQ. Não existem dados de ensaios clínicos controlados sobre a administração de ondansetrom em crianças, na prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radioterapia.

**Posologia com base na área de superfície corporal (ASC)**

O ondansetrom deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia como uma dose IV única de 5 mg/m<sup>2</sup>. A dose intravenosa única não deverá exceder os 8 mg. A dose oral pode começar 12 horas depois e pode ser continuada até 5 dias após o tratamento (tabela 1).

A dose total durante 24 horas (administrada em doses divididas) não deve exceder a dose de adulto de 32 mg.

Tabela 1: Posologia recomendada para NVIQ com base na área de superfície corporal – crianças com idade entre os 6 meses e os 17 anos

Área de superfície corporal (ASC)	Dia 1 (a,b)	Dias 2-6 (b)
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV. + 2 mg em xarope após 12 horas	2 mg em xarope cada 12 horas
≥ 0,6 m <sup>2</sup> até ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. + 4 mg em xarope ou comprimidos após 12 horas	4 mg em xarope ou comprimidos cada 12 horas

> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/ m <sup>2</sup> IV ou 8 mg IV mais 8 mg em xarope ou em comprimidos após 12 horas	8 mg em xarope ou em comprimidos de 12 em 12 horas
----------------------	--	--

- a) A dose intravenosa não deve exceder os 8 mg
- b) A dose diária total não deve exceder a dose de adulto de 32 mg.

**Dose por peso corporal**

As doses com base no cálculo com base no peso originam doses diárias totais superiores comparativamente à posologia baseada na área de superfície corporal (ver secções 4.4 e 5.1).

Ondansetrom deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia como uma dose IV única de 0,15 mg/kg. A dose intravenosa única não deverá 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 durante 5 dias (Tabela 2). A dose total durante 24 horas (administrada em doses divididas) não deve exceder a dose de adulto de 32 mg.

Tabela 2: Posologia para NVIQ com base no peso corporal – crianças com idade entre os 6 meses os 17 anos

Peso corporal	Dia 1 (a),(b)	Dias 2-6(b)
≤ 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg em xarope cada 12 horas
> 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg em xarope ou comprimidos cada 12 horas

- (a) A dose intravenosa não deve exceder os 8 mg
- (b) A dose total durante 24 horas não deve exceder a dose de adulto de 32 mg.

**Idosos:**

O ondansetrom é bem tolerado por doentes com idade superior a 65 anos, não sendo necessária qualquer alteração da dose, frequência ou via de administração. Em doentes entre 65 e 74 anos, podem ser seguidos os esquemas posológicos para adultos. Todas as doses IV devem ser diluídas em 50-100 ml de solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9% p/V) ou outras soluções para perfusão compatíveis (ver Compatibilidade com outros fármacos na secção 6.6) e perfundidas durante um período mínimo de 15 minutos.

Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, a dose inicial IV não deve exceder 8 mg. Todas as doses IV devem ser diluídas em 50-100 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9% p/V) ou outras soluções para perfusão compatíveis (ver Compatibilidade com outros fármacos na secção 6.6) e perfundidas durante um período de 15 minutos. A dose inicial de 8 mg pode ser seguida por mais duas doses intravenosas (durante não menos de 30 segundos) de 8 mg, separadas por um intervalo de quatro horas (ver secção 5.2).

**Doentes com insuficiência renal**

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

**Doentes com insuficiência hepática**

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

**Doentes com metabolismo deficiente da esparteína/debrisoquina**

A semivida de eliminação do ondansetrom não é alterada em doentes com metabolismo deficiente 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 no pós-operatório (NVPO)**

**Prevenção de NVPO**

**Adultos:**

O ondansetrom pode ser administrado por via oral ou intravenosa para prevenção de NVPO

Na prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório, recomenda-se uma dose única de 4 mg de ondansetrom via injeção intravenosa lenta, administrada na indução da anestesia.

**Tratamento da NVPO**

No tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório estabelecidos, recomenda-se uma dose única de 4 mg administrada via injeção intravenosa lenta.

**População pediátrica**

Náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) em crianças e adolescentes (idades entre 1 mês e 17 anos).

Para a prevenção de NVPO em doentes pediátricos sujeitos a intervenção cirúrgica sob anestesia geral, ondansetrom pode ser administrado em dose única através de injeção intravenosa lenta (não inferior a 30 segundos) numa dose de 0,1 mg/kg até um máximo de 4 mg antes, durante ou após a indução da anestesia.

Para o tratamento de NVPO em doentes pediátricos sujeitos a intervenção cirúrgica sob anestesia geral, ondansetrom pode ser administrado numa dose única através de injeção intravenosa lenta (não inferior a 30 segundos), numa dose de 0,1 mg/kg até um máximo de 4 mg.

Não existem dados sobre a utilização de ondansetrom no tratamento da NVPO em crianças com menos de 2 anos de idade.

**Idosos:**

A experiência no uso de ondansetrom na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório (PONV) em idosos é limitada. Contudo, o ondansetrom é bem tolerado em doentes com idade superior a 65 anos sujeitos a quimioterapia.

Ver também secção 4.2, 'Populações Especiais'

**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 semivida plasmática é significativamente prolongada em doentes com insuficiência da função hepática moderada a grave. Nestes doentes não se deve exceder a dose diária total de 8 mg.

**Doentes com metabolismo deficiente da esparteína/debrisoquina**

A semivida de eliminação do ondansetrom não é alterada em doentes classificados como fracos metabolizadores de esparteína e debrisoquina. Consequentemente, nestes doentes, as doses repetidas não apresentarão níveis de exposição ao fármaco diferentes dos da população em geral. Não é necessária alteração da dose diária bem como da frequência de administração.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Uso concomitante com a apomorfina (ver secção 4.5).

Não administrar medicamentos contendo ondansetrom a doentes com síndrome congénito do prolongamento do intervalo QT.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes que apresentaram hipersensibilidade a outros antagonistas seletivos dos receptores 5-HT3.

Os eventos respiratórios devem ser tratados sintomaticamente e os médicos devem prestar especial atenção a estes enquanto precursores de reações de hipersensibilidade.

Foram notificados casos rares e predominantemente com ondansetrom intravenoso, de alterações transitórias do ECG, incluindo prolongamento do intervalo QT. Adicionalmente, existem casos notificados de torsades de pointes da experiência pós-comercialização. Ondansetrom deve ser administrado com precaução em doentes que possam vir a desenvolver prolongamento do intervalo QTc ou arritmias. Fatores de risco incluem presença de insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou desequilíbrios eletrolíticos, síndrome de QT longo congénito, ou doentes que usem concomitantemente outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, nomeadamente alguns agentes citotóxicos. Deverão ser tomadas precauções se o ondansetrom for administrado a doentes com arritmias cardíacas ou doenças na condução cardíaca, doentes tratados com agentes antiarrítmicos ou com bloqueadores beta ou a doentes com distúrbios eletrolíticos significativos.

Foram notificados casos de isquemia do miocárdio em doentes tratados com ondansetrom. Em alguns doentes, especialmente no caso de administração intravenosa, os sintomas surgiram imediatamente após a administração de ondansetrom. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas de isquemia do miocárdio.

A hipocaliemia e a hipomagnesiemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com ondasetrom, uma vez que estas alterações aumentam o risco de arritmias malignas.

Foram notificados casos após comercialização de doentes com síndrome serotoninérgica (incluindo alterações do estado mental, instabilidade neurovegetativa e alterações neuromusculares) após uso concomitante de ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN)). Em casos em que o tratamento concomitante com ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos seja necessário, aconselha-se a cuidada observação dos doentes.

Como o ondansetrom é conhecido por aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, doentes com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a administração.

Em doentes sujeitos a intervenção cirúrgica das amígdalas e adenoides, a prevenção de náuseas e vômitos com ondansetrom pode encobrir uma hemorragia oculta. Desta forma, estes doentes devem ser cuidadosamente vigiados após administração de ondansetrom.

#### População pediátrica

Doentes pediátricos a receberem ondansetrom e em tratamento com agentes quimioterápicos hepatotóxicos, devem ser rigorosamente monitorizados quanto à função hepática.

#### Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ)

O cálculo da dose com base no peso em mg/kg e a administração de três doses com intervalos de 4 horas, resulta numa dose diária total que será mais elevada do que uma dose diária de 5 mg/m<sup>2</sup> seguida de uma dose oral. A eficácia comparativa destes dois regimes posológicos não foi testada durante os ensaios clínicos. Comparações entre estudos indicam uma eficácia similar para ambos os regimes (ver secção 5.1).

Este medicamento contém 2.3 mmol (ou 53.5 mg) de sódio para uma dose máxima diária de 32 mg de ondansetrom. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com uma ingestão controlada de sódio.

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

Não existe evidência 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, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental ou propofol.

O ondansetrom é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Devido à multiplicidade de enzimas metabólicas com capacidade de metabolizar o ondansetrom, a inibição enzimática ou a atividade reduzida de uma enzima (p. ex.: deficiência genética em CYP2D6) é habitualmente

compensada por outras enzimas devendo resultar numa alteração pequena ou não significativa da depuração total do ondansetrom ou da dose necessária.

Deve ser tida precaução quando ondansetrom é administrado concomitantemente com fármacos que prolongam o intervalo QT e/ou provocam distúrbios eletrolíticos (ver secção 4.4). A utilização de ondansetrom com fármacos que prolongam o intervalo QT pode resultar num prolongamento adicional do intervalo QT. A utilização concomitante de ondansetrom com fármacos cardiotóxicos (por exemplo, antraciclinas tais como doxorrubicina, daunorrubicina ou trastuzumab), antibióticos (tais como eritromicina ou cetoconazol), antiarrítmicos (tais como amiodarona), bloqueadores-beta (tais como atenolol ou timolol) ou alguns citotóxicos pode aumentar o risco de arritmias (ver secção 4.4).

Foram notificados casos após comercialização de doentes com síndrome serotoninérgica (incluindo alterações do estado mental, instabilidade neurovegetativa e alterações neuromusculares) após uso concomitante de ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS e IRSN) (ver secção 4.4).

#### Apomorfina

Devido a 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

Em doentes tratados com inductores potentes do CYP3A4 (por ex.: fenitoína, carbamazepina e rifampicina), a depuração oral do ondansetrom foi aumentada e as concentrações sanguíneas de ondansetrom foram diminuídas.

#### Tramadol

Dados de pequenos estudos efetuados indicam que o ondansetrom poderá reduzir o efeito analgésico do 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 diretos ou indiretos prejudiciais no que respeita à toxicidade reprodutiva.

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

#### Amamentação

Testes mostraram que o ondansetrom passa para o leite materno de animais lactantes (ver secção 5.3). Desta forma recomenda-se que as mães a receber ondansetrom não amamentem.

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são classificados por classe de sistema de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos muito frequentes, frequentes e pouco frequentes, foram na sua generalidade detetados nos ensaios clínicos realizados. Foi tido em conta a incidência no grupo com placebo. Os efeitos raros e muito raros foram de uma forma geral determinados com base nos dados espontâneos de pós-comercialização.

As frequências seguintes foram estimadas com base nas doses de ondansetrom de acordo com a indicação.

##### Doenças do sistema imunitário

Raros: reações de hipersensibilidade imediata, por vezes graves, incluindo anafilaxia.

##### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias.

Pouco frequentes: convulsões, distúrbios do movimento (incluindo reações extrapiramidais tais como reações distónicas, crises oculogíricas e discinesia) foram observadas sem evidência definitiva de sequela clínica persistente.

Raros: tonturas durante a administração rápida i.v., que na maioria dos casos pode ser prevenida ou tratada pelo prolongamento do intervalo de perfusão.

##### Afeções oculares

Raros: alterações visuais transitórias (por ex. visão turva) predominantemente durante a administração IV.

Muito raros: cegueira transitória predominantemente durante a administração IV. A maioria dos casos relatados passou após 20 minutos. A maioria dos doentes tinha recebido agentes quimioterapêuticos, incluindo cisplatina. Alguns dos casos de cegueira transitória foram reportados como de origem cortical.

##### Cardiopatias

Pouco frequentes: arritmias, dor torácica com ou sem infradesnivelamento do segmento ST, bradicardia.

Raros: Prolongamento do intervalo QTc (incluindo torsade de pointes).

Desconhecido: isquemia do miocárdio (ver secção 4.4).

##### 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: aumento assintomático nos testes da função hepática.  
Estes efeitos foram observados frequentemente em doentes submetidos a quimioterapia com cisplatina.

Perturbações gerais e alterações e alterações no local de administração  
Frequentes: Reação no local de administração I.V.

População pediátrica

O perfil de acontecimentos adversos observado em crianças e adolescentes foi comparável ao observado em adultos.

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 notificados em doentes que receberam as doses terapêuticas (ver secção 4.8). Os sintomas notificados incluem perturbações visuais, obstipação grave, hipotensão e episódios vasovagais com bloqueio AV de segundo grau transitório. Em todos as situações, os eventos foram completamente resolvidos.

O ondansetrom prolonga o intervalo QT de forma dose-dependente. Recomenda-se monitorização por ECG em caso 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, pelo que nos casos suspeitos de sobredosagem, deve ser administrada terapêutica sintomática e de suporte adequado ao estado clínico do doente.

Não é recomendada a utilização de ipecacuanha no tratamento da sobredosagem com ondansetrom, uma vez que os doentes não estão suscetíveis de responder 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: A04AA01

O efeito de ondansetrom no intervalo QTc foi avaliado num estudo de crossover com dupla ocultação, randomizado, contra placebo e com controlo positivo (moxifloxacina), em 58 adultos, homens e mulheres, saudáveis. As doses de ondansetrom foram de 8 mg e 32 mg, administradas por via intravenosa e perfundidas durante 15 minutos. Na dose testada mais alta de 32 mg, o valor máximo (limite superior de IC 90%) da média das diferenças do QTcF face ao placebo, após correção com a linha de base, foi de 19,6 (21,5) milissegundos. Na dose testada mais baixa de 8 mg, o valor máximo (limite superior de IC 90%) da média das diferenças do QTcF face ao placebo, após correção com a linha de base, foi de 5,8 (7,8) milissegundos. Não existiram medições de QTcF neste estudo superiores a 480 milissegundos nem nenhum prolongamento QTcF maior do que 60 milissegundos. Não foram evidenciadas alterações eletrocardiográficas significativas nas medições dos intervalos PR ou QRS.

O ondansetrom é um antagonista potente e altamente seletivo dos receptores 5HT3. O seu exato mecanismo de ação no controlo de náuseas e vômitos não é conhecido. Os agentes quimioterapêuticos e a radioterapia podem provocar a libertação de 5HT no intestino delgado, iniciando o reflexo do vômito por ativação dos receptores 5HT3 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 de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia é, provavelmente, devido ao antagonismo dos receptores 5HT3 nos neurónios localizados no sistema nervoso central e no periférico. O mecanismo de ação nas náuseas e vômitos no pós-operatório não é conhecido, no entanto podem existir vias comuns com o das náuseas e vômitos induzidos por citotóxicos.

Num estudo fármaco-psicológico em voluntários, o ondansetrom não apresentou efeito sedativo.

O ondansetrom não altera as concentrações plasmáticas de prolactina. O papel do ondansetrom na emese induzida por opióides ainda não está estabelecido.

População pediátrica  
Náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia

Foi avaliada a eficácia do ondansetrom no controlo das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia num ensaio clínico randomizado, duplamente cego em 415 doentes com idades entre 1 e 18 anos (S3AB3006). Nos dias da quimioterapia, os doentes receberam ondansetrom 5 mg / m<sup>2</sup> I.V., + após 8-12 horas 4 mg oral de ondansetrom, ou ondansetrom 0,45 mg/kg I.V., + placebo oral após 8-12 horas. Após a quimioterapia ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom xarope, duas vezes ao dia, durante 3 dias. O controlo completo da emese no pior dia de quimioterapia foi de 49% (5 mg/m<sup>2</sup> I.V. + 4 mg oral de ondansetrom) e 41% (0,45 mg/I.V. + placebo oral). Após a quimioterapia ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom xarope, duas vezes ao dia, durante 3 dias. Não se observaram diferenças na incidência global ou natureza dos efeitos indesejáveis entre os dois grupos de tratamento.

Um ensaio clínico duplamente cego (S3AB4003), controlado com placebo, randomizado em 438 doentes com idades entre 1 e 17 anos, demonstrou o controlo completo do vômito no pior dia da quimioterapia em:

- 73% dos doentes quando ondansetrom foi administrado por via intravenosa na dose de 5 mg/m<sup>2</sup> I.V, juntamente com 2-4 mg de dexametasona oral.
- 71% dos doentes quando o ondansetrom foi administrado na forma de xarope, na dose de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona oral no dia da quimioterapia.

Após a quimioterapia ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom xarope, duas vezes ao dia, durante 2 dias. Não se observaram diferenças na incidência global ou natureza dos efeitos indesejáveis entre os dois grupos de tratamento.

Foi investigada a eficácia do ondansetrom em 75 crianças de 6 a 48 meses num ensaio aberto, não comparativo, de braço único (S3A40320). Todas as crianças receberam três doses de 0,15 mg/kg de ondansetrom por via intravenosa, administrada 30 minutos antes do início da quimioterapia e quatro e oito horas após a primeira dose. Foi alcançado o completo controlo de emese em 56% dos doentes.

Outro estudo aberto, não comparativo, de braço único (S3A239) investigou a eficácia de uma dose intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrom seguida de duas doses orais de 4 mg de ondansetrom em crianças com idade inferior a 12 anos e 8 mg em crianças com idade igual ou superior a 12 anos (total de crianças n = 28). Foi alcançado o controlo completo de emese em 42% dos doentes.

Prevenção das náuseas e vômitos no pós-operatório:

Foi investigada a eficácia de uma dose única de ondansetrom na prevenção das náuseas e vômitos no pós-operatório num estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, em 670 crianças de 1 a 24 meses (idade pós-conceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Os indivíduos incluídos foram direcionados para cirurgia eletiva sob anestesia geral obtendo um estado ASA ≤ III. Foi administrada uma dose única de 0,1 mg/kg de ondansetrom cinco minutos após a indução da anestesia. A proporção de indivíduos que teve pelo menos um episódio emético durante o período de avaliação de 24 horas foi maior para os doentes que receberam placebo do que aqueles que recebem ondansetrom (28% vs 11%, p <0,0001).

Foram efetuados 4 estudos duplamente cegos, controlados com placebo em 1469 doentes do sexo masculino e feminino (entre 2 e 12 anos de idade) sujeitos a anestesia geral.

Os doentes foram randomizados para receberem quer uma dose única de ondansetrom por via intravenosa (0,1mg/kg para doentes com peso igual ou inferior a 40kg, 4mg para doentes com peso superior a 40kg; número de doentes = 735) ou placebo (número de doentes = 734). O fármaco em estudo foi administrado durante pelo menos 30 minutos imediatamente antes ou após a indução da anestesia. O ondansetrom demonstrou ser significativamente mais eficaz que o placebo na prevenção das náuseas e vômitos.

O resultado desses estudos encontra-se sumarizado na tabela 3.

Tabela 3 Prevenção e tratamento da PONV na População pediátrica – Resposta ao tratamento durante 24h

Estudo	Resultado	Ondansetrom %	Placebo %	Valor p
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001
S3GT11	Sem náuseas	64	51	0.004
S3GT11	Sem náuseas	60	47	0.004

CR = sem episódios de emese, emergência ou suspensão

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do ondansetrom permanecem inalteradas em dose repetida.

A correlação direta entre a concentração plasmática e o efeito antiemético não foi estabelecida.

### Absorção

Após uma administração oral, o ondansetrom é completamente absorvido de modo passivo do trato gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem (a biodisponibilidade absoluta é de cerca de 60%). O pico da concentração plasmática de cerca de 30ng/ml é obtido em aproximadamente 1,5 horas após uma dose de 8 mg. Para doses superiores a 8 mg, o aumento da exposição sistémica ao ondansetrom é superior ao proporcional, isto pode refletir alguma redução no metabolismo de primeira passagem com doses orais superiores.

A biodisponibilidade, após uma administração oral, está ligeiramente aumentada pela presença de alimentos, mas não é afetada por antiácidos.

Uma perfusão intravenosa de 4 mg de ondansetrom administrada durante 5 minutos resulta num pico de concentração plasmática de cerca de 65 ng/ml. Após uma administração intramuscular de ondansetrom, o pico de concentração plasmática de 25 ng/ml é atingido após 10 minutos da injeção.

### Distribuição

A distribuição do ondansetrom após uma administração oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) é similar, com um volume de distribuição no estado estacionário de

cerca de 140 L. Uma exposição sistémica equivalente é atingida após administração IM e IV de ondansetrom.

O ondansetrom não se liga fortemente às proteínas (70-76%).

#### Biotransformação

O ondansetrom é eliminado da circulação sistémica predominantemente por metabolismo hepático através de múltiplas vias enzimáticas. A ausência de enzimas CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não tem efeito na farmacocinética do ondansetrom.

#### Eliminação

Menos de 5% da dose absorvida é excretada na forma inalterada pela urina. O tempo de semivida terminal é de cerca de 3 horas.

#### Populações especiais

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

Em doentes pediátricos com idade entre 1 e 4 meses (n=19) sujeitos a cirurgia, a depuração normalizada foi aproximadamente 30 % mais lenta que em doentes com idade entre 5 e 24 meses (n=22) mas comparável à dos doentes com idades entre 3 e 12 anos.

O tempo de semivida notificado na população de doentes com idades entre 1 e 4 meses foi em média 6,7 horas contra 2,9 horas para os doentes com 5 a 24 meses e 3 a 12 anos de idade. A diferença nos parâmetros farmacocinéticos para a população entre 1 e 4 meses de idade pode ser explicada em parte pela maior percentagem em água corporal total em recém-nascidos e lactentes e um maior volume de distribuição para substâncias solúveis em água como o ondansetrom.

Em doentes pediátricos com idade entre 3 a 12 anos, sujeitos a cirurgia eletiva com anestesia geral, os valores absolutos obtidos tanto para a depuração como para o volume de distribuição do ondansetrom foram reduzidos comparativamente aos valores em doentes adultos. Ambos os parâmetros aumentam de forma linear com o peso e, cerca dos 12 anos de idade, os valores aproximam-se dos jovens adultos. Quando a depuração e o volume de distribuição foram normalizados com a massa corporal, os valores destes parâmetros foram semelhantes entre os grupos das diferentes faixas etárias. A determinação da dose com base no peso compensa as diferenças relacionadas com a idade e é efetiva na normalização da exposição sistémica nos doentes pediátricos.

A análise farmacocinética populacional foi realizada em 74 doentes com cancro com idades entre 6 e 48 meses e em 41 doentes cirúrgicos com idades entre 1 e 24 meses após administração intravenosa de ondansetrom. Com base nos parâmetros farmacocinéticos da população de doentes com idades entre 1 e 48 meses, a administração de uma dose para adulto com base no peso (0,15 mg/kg por via intravenosa a cada 4 horas, em 3 doses) resultaria numa exposição sistémica (AUC) semelhante à observada em crianças sujeitas a cirurgia (idade 5 a 24 meses), doentes pediátricos com cancro (idade 4 a 18 anos), e doentes cirúrgicos (idade 3 a 12 anos), em doses similares, como demonstrado na Tabela 3. Esta exposição (AUC) é consistente com a relação entre exposição-eficácia previamente descrita nos doentes pediátricos com cancro, que apresentou uma taxa de resposta de 50 % a 90 % com valores de AUC entre 170 e 250 ng.h/ml.

**Tabela 4: Farmacocinética em doentes pediátricos entre 1 mês e 18 anos de idade**

Estudo	População de doentes (dose intravenosa)	Idade	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vdss (L/kg)	T1/2 (h)
				Média geométrica	Média		
S3A403192	Cirurgia (0,1 ou 0,2 mg/kg)	1 a 4 meses	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A403192	Cirurgia (0,1 ou 0,2 mg/kg)	5 a 24 meses	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 S3A40319 Pop PK2,3	Cancro/cirurgia (0,15 mg/kg cada 4h/0,1 ou 0,2 mg/kg)	1 a 48 meses	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG024	Cirurgia (2 mg ou 4 mg)	3 a 12 anos	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancro (0,15 mg/kg cada 4 h)	4 a 18 anos	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Ondansetrom em dose única intravenosa: 0,1 ou 0,2 mg/kg

2 População doentes PK: 64 % doentes com cancro e 36 % doentes cirúrgicos.

3 Apresentação das estimativas populacionais; AUC com base na dose de 0,15 mg/kg

4 Ondansetrom em dose única intravenosa: 2 mg (3 a 7 anos) ou 4 mg (8 a 12 anos).

### Idosos

Estudos em idosos voluntários saudáveis demonstraram ligeiros aumentos na biodisponibilidade oral (65%) e na semivida (5 horas) relacionados com a idade.

Estudos iniciais de fase I em voluntários idosos saudáveis demonstraram uma diminuição ligeira e relacionada com a idade na clearance, e um aumento da semivida, de ondansetrom. No entanto, a grande intervariabilidade entre indivíduos resultou numa sobreposição considerável dos parâmetros farmacocinéticos entre indivíduos novos (< 65 anos) e idosos ( $\geq 65$  anos) e não existiram diferenças globais na segurança ou eficácia observadas em doentes oncológicos novos ou idosos incluídos em ensaios clínicos de NVIQ que suportem recomendações posológicas diferentes para os idosos.

Com base num modelo recente de concentrações plasmáticas de ondansetrom e resposta à exposição, é previsível um maior efeito no QTcF em doentes  $\geq 75$  anos, em comparação com adultos mais novos. Existem recomendações posológicas específicas para doentes com idade superior a 65 anos e 75 anos (ver secção 4.2).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 15-60 ml/min), tanto a depuração sistémica como o volume de distribuição são reduzidos após administração i.v., resultando num ligeiro aumento, sem significado clínico, no tempo de semivida de eliminação (5,4 h). Num estudo em doentes com insuficiência renal grave que necessitam hemodiálise regularmente (estudos entre diálises) foi demonstrado que a farmacocinética de ondansetrom não é essencialmente alterada após administração i.v.

### Insuficiência hepática

Após uma administração oral, intravenosa ou intramuscular em doentes com insuficiência hepática grave, a depuração sistémica do ondansetrom é marcadamente reduzida com prolongamento da semivida de eliminação (15 a 32 horas) e a biodisponibilidade oral aproximando-se dos 100% devido à redução do metabolismo pré-sistémico.

### Diferenças entre géneros

As diferenças entre géneros foram demonstradas na disposição de ondansetrom, com as fêmeas a apresentarem uma taxa e extensão de absorção superiores após uma dose oral e uma depuração sistémica e volume de distribuição diminuídos (ajustado para a massa corporal).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança, farmacológicos, toxicidade em dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na reprodução não revelaram nenhum perigo especial para os humanos. O ondansetrom e os seus metabolitos acumulam-se no leite de ratos; o ratio plasma/leite foi de 5,2.

Um estudo com canais de iões cardíacos humanos clonados, demonstrou que o ondansetrom tem o potencial de afetar o efeito de repolarização cardíaca por bloqueio dos canais de potássio HERG. A relevância clínica destes dados não é clara.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

- Ácido cítrico monohidratado,
- Citrato de sódio,
- Cloreto de sódio,
- Água para preparações injectáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Os injetáveis de Ondansetrom são incompatíveis com soluções de bicarbonato. O Ondansetrom não deve ser misturado com outros medicamentos, a não ser com os líquidos de perfusão indicados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

4 anos

Após abertura da ampola:

Administração intravenosa

O produto deverá ser usado imediatamente, após a abertura.

Perfusão intravenosa

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada para 48 horas a 25°C com as soluções apresentadas na secção 6.6.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser usado imediatamente. Se tal não acontecer, o tempo de armazenagem e as condições da mistura antes da sua administração são da responsabilidade do utilizador e não deverão ultrapassar as 24 horas a temperaturas de 2 a 8°C, exceto se a reconstituição/diluição (etc.) tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

As soluções diluídas devem ser armazenadas ao abrigo da luz.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 30°C.

Conservar na embalagem de origem ao abrigo da luz.

As condições de armazenamento da solução diluída encontram-se descritas na secção 6.3.

Rejeitar se se verificar que a solução não é límpida e incolor e/ou existirem partículas visíveis.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução injetável é acondicionada em ampolas de vidro tipo I (de 2 ml e de 4 ml). Ondansetrom Labesfal doseado a 4 mg/ 2 ml de ondansetrom: embalagem com 5 e 50ampolas de 2 ml.

Ondansetrom Labesfal doseado a 8 mg/ 4 ml de ondansetrom: embalagem com 5 e 50ampolas de 4 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

##### Injeção intravenosa

A solução para injetáveis é para utilização única. Qualquer conteúdo remanescente deverá ser eliminado.

##### Perfusão intravenosa

Pode ser diluída com as seguintes soluções de perfusão:

Cloreto de sódio a 0,9%,

Glucose a 5%,

Manitol a 10%,

Solução de lactato de Ringer para perfusão

##### Compatibilidade com outros produtos:

Os produtos seguintes podem ser administrados simultaneamente por uma perfusão em sistema de Y e desde que as concentrações de Ondansetrom estejam compreendidas entre 16 microgramas/ml e 160 microgramas /ml (ou seja 8 mg para 500 ml e 8 mg para 50 ml respetivamente):

Cisplatina: as concentrações não devem exceder 0,48 mg/ml (240 mg/500 ml) administradas entre 1 a 8 horas.

5-Fluoruracilo: as concentrações não devem exceder 0,8 mg/ml (2,4 em 3 litros ou 400 mg/ 500 ml) administradas pelo menos 20 ml/ hora (500 ml/ 24 horas). Concentrações mais elevadas de 5-fluoruracilo podem provocar a precipitação do Ondansetrom. As perfusões de 5-fluoruracilo podem conter até 0,045% de cloreto de magnésio adicionado aos excipientes compatíveis.

Carboplatina: concentrações de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (90 mg/ 500 ml a 990 mg/ 100 ml) administradas entre 10 minutos a 1 hora.

Etoposido: concentrações de 0,14 mg/ ml a 0,25 mg/ ml (72 mg/ 500 ml a 250 mg/ 1 litro) administradas entre 30 minutos a 1 hora.

Ciclofosfamida: doses de 100 mg a 1 g diluídas com água para preparações injetáveis, 5 ml para 100 mg de ciclofosfamida, segundo as recomendações do fabricante e administradas em bólus I.V., aproximadamente 5 minutos.

Doxorubicina: doses de 10 mg a 100 mg reconstituídas com água para preparação injetável 5 ml para 10 mg de doxorubicina segundo as recomendações do fabricante e administradas em bólus I.V., aproximadamente 5 minutos.

Ceftazidina: doses de 250 mg a 2000 mg diluídas em água para preparações injetáveis segundo as recomendações do fabricante (quer dizer 2,5 ml para 250 mg e 10 ml para 2 g de ceftazidina) e administradas em bólus I.V., aproximadamente 5 minutos.

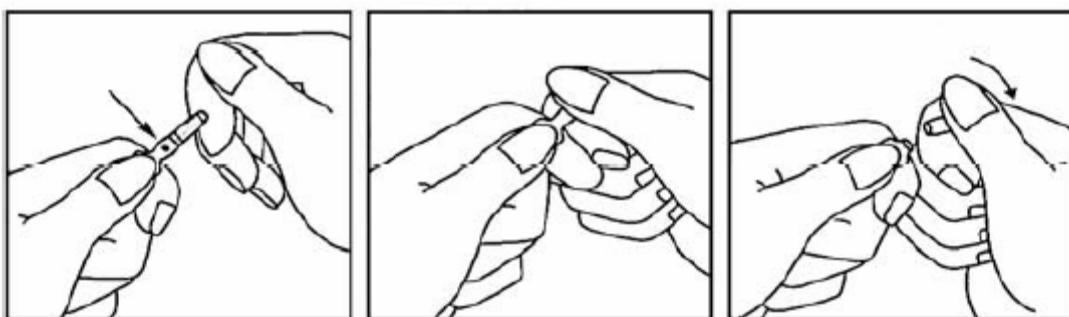
- Dexametasona: Podem-se administrar 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por injeção IV lenta durante 2-5 minutos através da derivação Y dum conjunto de perfusão que proporciona 8 ou 16 mg de ondansetrom diluídos em 50-100 ml dumha solução de perfusão compatível, durante aproximadamente 15 minutos. O fosfato sódico de dexametasona e o ondansetrom podem ser administrados no mesmo conjunto, em concentrações na ordem dos 32 microgramas - 2,5 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona e 8 microgramas - 1 mg/ml de ondansetrom.

**Nota:**

A solução injetável não deve ser esterilizada numa autoclave.

**Instruções para abrir as ampolas OPC (One-Point-Cut)**

- Segure o corpo da ampola entre o dedo polegar e o dedo indicador, com o ponto virado para cima;
- Coloque o dedo indicador da outra mão a apoiar a parte superior da ampola. Coloque o dedo polegar de modo a tapar o ponto, conforme mostra a figura.
- Com os dedos indicadores perto um do outro, pressione na zona do ponto, para abrir a ampola.



APROVADO EM  
11-02-2022  
INFARMED

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal – Laboratórios Almiro, S.A.  
Zona Industrial do Lagedo  
3465-157 Santiago de Besteiro  
Portugal

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ondansetrom -Labesfal 4mg/2ml Solução injetável  
N.º de Registo: 3467792 – 2 ml de solução injetável, 4mg/2ml, 5 ampolas de vidro  
N.º de Registo: 5355060 – 2 ml de solução injetável, 4mg/2ml, 50 ampolas de vidro  
(embalagem hospitalar)

Ondansetrom- Labesfal 8mg/4ml Solução injetável  
N.º de Registo: 3467891 – 4 ml de solução injetável, 8mg/4ml, 5 ampolas de vidro  
N.º de Registo: 5355052 – 4 ml de solução injetável, 8mg/4ml, 50 ampolas de vidro  
(embalagem hospitalar)

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

Data da primeira autorização: 10 fevereiro 2001

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO