

**Nausebron®**  
**(cloridrato de ondansetrona)**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Comprimidos revestidos 8 mg**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nauseudron®**

**cloridrato de ondansetrona**

### APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 10 comprimidos revestidos de 8 mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado).

### USO ORAL

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

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS (para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia)**

### COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido revestido contém:**

cloridrato de ondansetrona diidratado..... 10 mg\*

\*equivalente a 8 mg de ondansetrona base

excipientes qsp..... 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, polissorbato 80, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, macrogol 6000, macrogol 8000 e macrogol 400.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Adultos

**Nauseudron®** comprimido revestido é indicado para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia.

Também é indicado para prevenção de náuseas e vômitos do período pós-operatório.

Crianças a partir de 2 anos de idade

**Nauseudron®** é indicado para o controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

Nenhum estudo foi conduzido para o uso de **Nauseudron®** comprimidos revestidos na prevenção ou tratamento de náuseas e vômitos do período pós-operatório. No entanto, **Nauseudron®** injetável é recomendado para esta indicação.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de ondansetrona demonstrou eficácia no controle da náusea e do vômito em 75% dos pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina.<sup>1</sup>

1. MARTY M. et al. *Comparison of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis.* N Engl J Med, 32:322(12): 816-21,1990.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

A ondansetrona, substância ativa de **Nauseudron®**, é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. Seu mecanismo de ação no controle da náusea e do vômito ainda não é bem conhecido.

Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT no intestino delgado, iniciando um reflexo de vômitos pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT<sub>3</sub>. A ondansetrona bloqueia o início desse reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área postrema localizada no assoalho do quarto ventrículo, e isso também pode promover náuseas e 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 deve ao antagonismo da droga aos receptores 5-HT<sub>3</sub> dos neurônios do sistema nervoso periférico e do sistema nervoso central.

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

Na prevenção de náuseas e vômitos pós operatórios, o início da ação ocorre em menos de 1 hora após administração de uma dose de 16 mg por via oral.

No controle de náuseas e vômitos induzidos por radioterapia e quimioterapia, o início de ação ocorre dentro de 1 até 2 horas após a administração de 8 mg por via oral.

### **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**

Após dose oral, a ondansetrona é absorvida passiva e completamente no trato gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem. Feita a administração, os picos de concentração plasmática são atingidos em aproximadamente uma hora e trinta minutos. Para doses acima de 8 mg, o aumento da exposição sistêmica da ondansetrona é desproporcional a dose. Isso pode ser reflexo de uma ligeira redução do metabolismo de primeira passagem em doses orais elevadas.

A biodisponibilidade em indivíduos saudáveis do sexo masculino, após a administração de um único comprimido de 8 mg é de aproximadamente 55% a 60% em média. A biodisponibilidade torna-se levemente aumentada na presença de alimentos, mas inalterada por antiácidos.

#### **Distribuição**

A ligação as proteínas plasmáticas é de cerca de 70% a 76%.

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

#### - Idosos

Os primeiros estudos de Fase I em voluntários idosos saudáveis mostraram uma ligeira diminuição relacionada com a idade na depuração, e um aumento na meia-vida da ondansetrona. Entretanto, a grande variabilidade inter-individual resultou em uma considerável sobreposição nos parâmetros farmacocinéticos entre jovens (<65 anos de idade) e idosos (≥65 anos de idade) e não foram observadas diferenças na segurança e eficácia observadas entre pacientes com câncer de jovens e idosos matriculados em ensaios clínicos em náuseas e vômitos para suportar uma recomendação de dosagem diferente para os idosos. Com base nas concentrações plasmáticas mais recentes e em modelos de exposição-resposta, um efeito maior sobre QTcF é previsto em pacientes ≥ 75 anos de idade quando comparado com adultos jovens (vide **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 em regime de hemodiálise (estudados entre as diálises), a ondansetrona demonstrou perfil farmacocinético essencialmente inalterado após administração intravenosa.

#### - Pacientes com disfunção hepática

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Há relatos de reações de hipersensibilidade em pacientes que já apresentaram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5-HT<sub>3</sub>.

Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. Além disso, casos pós-comercialização de “*Torsades de Pointes*” têm sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. **Nauseadron®** deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QTc. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou distúrbios eletrolíticos.

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

Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de **Nauseadron®** e outros fármacos serotoninérgicos (vide Interações Medicamentosas). Se o tratamento concomitante com cloridrato de ondansetrona e outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

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

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

Em testes psicomotores, **Nauseadron®** não comprometeu o desempenho do paciente nessas atividades nem causou sedação. Não há como prever efeitos negativos em cada uma dessas atividades pela farmacologia de **Nauseadron®**.

#### **Gravidez**

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

#### **Lactação**

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

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

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

**Este medicamento contém LACTOSE.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

Deve-se ter cautela quando ondansetrona é co-administrada com drogas que prolongam o intervalo QT e/ou causam distúrbios eletrolíticos. (vide

**Advertências e Precauções**)

#### **Apomorfina**

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

#### **Fenitoína, carbamazepina e rifampicina**

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

#### **Fármacos serotoninérgicos**

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

Os comprimidos de **Nausebron**<sup>®</sup> devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da luz e umidade. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

#### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

O comprimido de **Nausebron**<sup>®</sup> é revestido, circular, biconvexo, com 8,0 mm de diâmetro e de coloração salmão claro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de uso**

Uso exclusivamente oral. Não há recomendação de dose para crianças com área corporal menor que 0,6 m<sup>2</sup>, peso corporal menor ou igual a 10 kg ou que não possuam a habilidade de deglutir o comprimido.

Os comprimidos de **Nausebron®** devem ser ingeridos de preferência com um copo de água.

### 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 escolha da dose de **Nausebron®** deve basear-se na intensidade dos sintomas secundários ao tratamento.

#### - Adultos

A dose oral recomendada é de 8 mg, uma a duas horas antes do tratamento quimioterápico ou radioterápico, seguida de 8 mg a cada 12 horas por um máximo de 5 dias.

Para quimioterapia altamente emetogênica pode ser administrada uma dose oral única de até 24 mg de **Nausebron®** administrada junto com 12 mg de fosfato sódico de dexametasona oral, 1 a 2 horas antes da quimioterapia.

Após as primeiras 24 horas, o tratamento com **Nausebron®** pode ser continuado por até 5 dias depois de um curso de tratamento. A dose oral recomendada é de 8 mg a serem administradas duas vezes ao dia.

#### - Crianças e adolescentes (de 2 a 17 anos)

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

**Nausebron®** deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m<sup>2</sup>. 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 <sup>2</sup> a ≤1,2m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas
> 1,2m <sup>2</sup>	5 ou 8 mg/m <sup>2</sup> 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

**Nausebron®** deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única intravenosa de 0,15mg/kg. A dose intravenosa não deve exceder 8mg. 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 17anos)**

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

#### - Idosos

Não é necessário alterar a dose, a frequência e nem a via de administração para 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* do **Nausebron®** 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 não deve exceder 8 mg.

**- Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína / debrisoquina**

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

**Náuseas e vômitos pós-operatórios****- Adultos**

Para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, recomenda-se dose oral de **Nauseudron®** de 16 mg, uma hora antes da anestesia. Para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios já estabelecidos, recomenda-se a administração de **Nauseudron®** injetável.

**- Crianças e adolescentes (de 2 a 17 anos)**

Nenhum estudo foi conduzido sobre administração oral de ondansetrona na prevenção ou no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios. Nesta população, recomenda-se o uso de **Nauseudron®** injetável, administrado em injeção intravenosa lenta (não menos que 30 segundos).

**- Idosos**

Existem poucas experiências com o uso de cloridrato de ondansetrona na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pessoas idosas. Entretanto, **Nauseudron®** é bem tolerado por pacientes acima de 65 anos de idade submetidos a quimioterapia.

**- Pacientes com insuficiência renal**

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

**- Pacientes com insuficiência hepática**

A *clearance* de **Nauseudron®** 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 não deve exceder 8 mg.

**- Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína / debrisoquina:**

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, 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.

Caso o paciente se esqueça de tomar o medicamento e sinta náusea ou ânsia de vômito, deve tomar uma dose o mais rapidamente possível e manter as demais doses no horário previsto.

Caso o paciente se esqueça de tomar o medicamento, mas não sinta náusea nem ânsia de vômito, deve tomar a próxima dose no horário previsto.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**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 **Nauseudron®** de acordo com indicação e formulação.

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

**Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):** sensação de calor ou rubor; constipação.

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

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

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

necrólise epidérmica tóxica.

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

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária -NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

A experiência com casos de superdose da ondansetrona é limitada. Na maioria deles, os sintomas são muito similares aos relatados acerca dos pacientes que recebem doses recomendadas (vide **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 não é recomendado, uma vez que é pouco provável que se obtenha resposta satisfatória em razão da própria ação antiemética de **Nauseadron®**.

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

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

## **III – DIZERES LEGAIS**

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide caixa.

**Reg. MS Nº 1.0298.0124**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446**

**CRISTÁLIA – Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2016	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Comprimido revestido de 8 mg
23/05/2016	1799678/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	I- Identificação do medicamento 1-Indicações. 8- Posologia e modo de usar. 10- Superdose.	VPS	Comprimido revestido de 8 mg
22/07/2014	0584963/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	1 - Indicações	VPS	Comprimido revestido de 8 mg
27/05/2014	0416613/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	I- Identificação do medicamento 5 - Advertências e Precauções 9 - Reações Adversas, conforme Bula	VPS	Comprimido revestido de 8 mg
08/05/2014	0353376/14-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Retificação da bula para o profissional de saúde para inclusão do arquivo correto	VPS	Comprimido revestido de 8 mg

08/05/2014	0351675/14-0	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula –RDC	-----	-----	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula –RDC	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Zofran® (GlaxoSmithKline Brasil Ltda), publicado no Bulário Eletrônico da ANVISA em 10/01/2014.	VPS	Comprimido revestido de 8 mg
------------	--------------	---------------------------------------------------------------------	-------	-------	------------------------------------------------------------------------	-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------------------------------

**Nausebron®**  
**(cloridrato de ondansetrona)**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução injetável 4 mg /2 mL e 8 mg /4 mL**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nausebron®**

**cloridrato de ondansetrona**

### APRESENTAÇÕES

Embalagens com 1 ou 50 ampolas contendo 4 mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado) em 2 mL de solução aquosa.

Embalagens com 1 ou 50 ampolas contendo 8 mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado) em 4 mL de solução aquosa.

### USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

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

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

### COMPOSIÇÃO

**Cada 1 mL de solução injetável contém:**

ondansetrona.....2,0 mg\*

\*equivalente a 2,5 mg de cloridrato de ondansetrona diidratado

veículo qsp.....1,0mL

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

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DESAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Nausebron®** 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 e radioterapia.

Também é indicado para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do período 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.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> MARTY M. et al. *Comparison of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis.* N Engl J Med, 32;322(12): 816-21,1990.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A ondansetrona, substância ativa de **Nausebron®** é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. Seu mecanismo de ação no controle da náusea e do vômito ainda não é bem conhecido.

Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT no intestino delgado, iniciando um reflexo de vômitos pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT<sub>3</sub>. A ondansetrona bloqueia o início desse reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área postrema 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 deve ao antagonismo da droga aos receptores 5-HT<sub>3</sub> 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.

**Nausebron®** 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 prolactinoplasmática.

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

##### **- Idosos**

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

#### - **Pacientes com disfunção renal**

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

#### - **Pacientes com disfunção hepática**

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

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Nauseadron**<sup>®</sup> 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 o cloridrato de ondansetrona foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Há relatos de reações de hipersensibilidade em pacientes que já apresentaram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5-HT<sub>3</sub>.

Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. Além disso, casos pós-comercialização de “Torsades de Pointes” tem sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. **Nauseadron**<sup>®</sup> deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QTc. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou distúrbios eletrolíticos.

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

Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de **Nauseadron**<sup>®</sup> e outros fármacos serotoninérgicos (vide **Interações Medicamentosas**). Se o tratamento concomitante com **Nauseadron**<sup>®</sup> e outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

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

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

A ondansetrona injetável deve ser administrada somente com soluções de infusão recomendadas (vide **Posologia e Modo de usar**).

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

Em testes psicomotores, **Nauseadron**<sup>®</sup> não comprometeu o desempenho do paciente nessas atividades nem causou sedação. Não são previstos efeitos negativos em cada uma dessas atividades pela farmacologia de **Nauseadron**<sup>®</sup>.

#### **Gravidez e lactação**

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

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

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

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

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

#### **Apomorfina**

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

#### **Fenitoína, carbamazepina e rifampicina**

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

#### **Fármacos serotoninérgicos**

Síndrome serotoninérgica (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonômica e anormalidades neuromusculares) tem sido descrita após o uso concomitante de **Nausebron®** e outros fármacos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (vide **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**

#### **Cuidados de armazenamento**

As ampolas de **Nausebron®** devem ser armazenadas em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidas da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

As ampolas de **Nausebron®** 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.

#### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

**Nausebron®** injetável é uma solução incolor a levemente amarelada, límpida e essencialmente livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Modo de uso**

Uso intravenoso ou intramuscular.

As soluções para injeção de **Nausebron®** 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 de polipropileno. A estabilidade é verificada usando-se bolsas PET ou frascos de vidro tipo 1.

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

**Nausebron**<sup>®</sup> injetável deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados. Estudos de compatibilidade têm demonstrado que a solução de **Nausebron**<sup>®</sup> 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 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**

**Nausebron**<sup>®</sup> 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.

#### **Etoposida**

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, como recomendado pelo fabricante, e administradas como injeção intravenosa em “bolus” durante aproximadamente cinco minutos.

#### **Doxorrubicina**

Doses na faixa de 10 mg a 100 mg reconstituídas com água estéril para injeções por 10 mg de doxorrubicina, 5 mL por 10 mg de doxorrubicina, 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 e metogênica.

#### 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 16mg.

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

Doses intravenosas maiores que 8 mg a até um máximo de 16 mg devem ser diluídas em 50 mL a 100 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável ou dextrose 5% injetável antes da administração e infundidas por não menos que 15 minutos (vide **Modo de Usar**). Doses de **Nauseadron®** 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 **Nauseadron®** 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)

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

**Nauseadron®** deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m<sup>2</sup>. 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 <sup>2</sup> a ≤1,2m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas
> 1,2m <sup>2</sup>	5 ou 8 mg/m <sup>2</sup> 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

**Nauseadron®** 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
> 10kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg a cada 4 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas

#### **Idosos**

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

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 **Nausebron**<sup>®</sup> 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 **Nausebron**<sup>®</sup> não deve exceder 8 mg infundidas durante 15 minutos. A dose inicial de 8mg deve ser seguida por duas doses de 8mg, infundidas durante 15 minutos e após um intervalo de não menos que 4 horas (vide **População especial 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 do cloridrato de ondansetrona é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Para esses pacientes, a dose total diária, por via intravenosa ou oral, não deve exceder 8mg.

#### **Pacientes com deficiência do metabolismo de esparteína / debrisoquina**

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que têm deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Consequentemente, em tais pacientes, doses repetidas não provocarão níveis diferentes de exposição 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 **Nausebron**<sup>®</sup> 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)**

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 acirurgia.

#### **Idosos**

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

#### **Pacientes com insuficiência renal**

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

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

O *clearance* de **Nausebron**<sup>®</sup> 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 **Nausedron®** de acordo com indicação e formulação.

**Reação muito comum (> 1/10):** cefaléia.

**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 “*Torsade de Pointes*”).

**Reações muito raras (< 1/10.000):** cegueira passageira, predominantemente durante a administração intravenosa; erupção cutânea tóxica, incluindo necrólise epidérmica tóxica.

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

**Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

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

### Tratamento

Não existe antídoto específico contra a ondansetrona. Dessa forma, em casos de superdose, recomenda-se conduzir terapias sintomáticas e de suporte apropriadas. O uso de ipecacuanha para tratar a superdosagem de ondansetrona não é recomendável, uma vez que é pouco provável que se obtenha resposta satisfatória em razão da própria ação antiemética do **Nausedron®**.

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

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

## III – DIZERES LEGAIS

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide caixa.

**Reg. MS Nº 1.0298.0124**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446**

### Registrado por:

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

### Indústria Brasileira

### Fabricado por:

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



AR\_28062016\_1996889162

**Anexo B**  
**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2016	1996889/16-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2016	13006077/16-5	10247- SIMILAR - Alteração De Local De Fabricação Do Medicamento De Liberação Convencional Com Prazo De Análise	06/06/2016	III- Dizeres legais	VPS	Solução injetável de 2 mg/mL
23/05/2016	1799678/16-3	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	I- Identificação do medicamento 1-Indicações. 8- Posologia e modo de usar. 10- Superdose.	VPS	Solução injetável de 2 mg/mL
27/05/2014	0416613/14-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	-----	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	I- Identificação do medicamento 5- Advertências e precauções 9- Reações adversas	VPS	Solução injetável de 2 mg/mL
08/05/2014	0353376/14-0	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Retificação da bula para o profissional de saúde para inclusão do arquivo correto	VPS	Solução injetável de 2 mg/mL
08/05/2014	0351675/14-0	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula –RDC	-----	-----	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Zofran® (GlaxoSmithKline Brasil Ltda), publicado no Bulário Eletrônico da ANVISA em 10/01/2014.	VPS	Solução injetável de 2 mg/mL