

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ondansetrom Otobrol 2 mg/ml Solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Solução injetável a 2 mg/ml de ondansetrom, sob a forma de cloridrato dihidratado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, incolor, estéril.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ondansetrom Otobrol está indicado no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia. Ondansetrom Otobrol está também indicado na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório.

4.2 Posologia e modo de administração

Ondansetrom Otobrol está também disponível para administração oral, permitindo flexibilidade na dose e via de administração.

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e radioterapia

Adultos

O potencial emetogénico do tratamento do cancro varia de acordo com as doses e com as associações dos regimes de quimioterapia e radioterapia utilizados.

A dose de Ondansetrom Otobrol varia de 8 a 32 mg/dia, selecionada como indicado a seguir:

- Quimioterapia emetogénica e radioterapia:

A dose intravenosa ou intramuscular recomendada é de 8 mg em injeção lenta, imediatamente antes do tratamento.

Para evitar a emese retardada ou prolongada, deverá continuar-se o tratamento com Ondansetrom Otobrol por via oral, após as primeiras 24 h, em associação com dexametasona.

- Quimioterapia altamente emetogénica:

Em doentes a receber quimioterapia altamente emetogénica, por ex. doses elevadas de cisplatina.

Ondansetrom Otobrol pode ser administrado em dose única de 8 mg por via intravenosa ou intramuscular, imediatamente antes da quimioterapia. Quando administrado em doses superiores a 8 mg e até 32 mg, Ondansetrom Otobrol deve ser administrado somente por perfusão intravenosa, diluído em 50-100 ml de soro fisiológico ou outra solução de perfusão compatível (ver 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento) e a perfusão deve ser administrada durante não menos de 15 minutos.

Em alternativa, pode administrar-se uma dose de 8 mg de Ondansetrom Otobrol por injeção intravenosa lenta ou intramuscular, imediatamente antes da quimioterapia, seguida de mais duas doses de 8 mg por via intravenosa ou intramuscular com intervalos de duas a quatro horas, ou por perfusão contínua de 1 mg/h durante até 24 horas.

A escolha do regime posológico deve ser determinada pela gravidade do potencial emetogénico.

A eficácia de Ondansetrom Otobrol em quimioterapia altamente emetogénica pode ser aumentada por administração de uma dose única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por via intravenosa, antes da quimioterapia.

Para evitar a emese retardada ou prolongada deverá continuar-se o tratamento com Ondansetrom Otobrol por via oral, após as primeiras 24 h, em associação com dexametasona.

Crianças

Nas crianças Ondansetrom Otobrol pode ser administrado em dose única de 5 mg/m² por via intravenosa, imediatamente antes da quimioterapia, seguida de uma dose oral, 12 horas mais tarde. A terapêutica oral deverá continuar durante 5 dias após cada curso de tratamento, em associação com dexametasona.

Idosos

Ondansetrom Otobrol é bem tolerado em doentes com idade superior a 65 anos, não sendo necessária a alteração da dose, frequência ou via de administração.

Náuseas e vômitos do pós-operatório

Adultos

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

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

Crianças

Na prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório em doentes pediátricos submetidos a cirurgia sob anestesia geral, Ondansetrom Otobrol pode ser administrado por injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/Kg, até um máximo de 4 mg, quer antes, durante ou após indução da anestesia.

No tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório estabelecidos, Ondansetrom Otobrol pode ser administrado por injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/Kg, até um máximo de 4 mg.

Idosos

A experiência de utilização de Ondansetrom Otobrol na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos pós-operatório no idoso é limitada, no entanto, Ondansetrom Otobrol é bem tolerado em doentes com mais de 65 anos sujeitos a quimioterapia.

Doentes com Insuficiência Renal

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

Doentes com Insuficiência Hepática

A depuração de Ondansetrom Otobrol é significativamente reduzida e o tempo de semivida sérica significativamente prolongado em doentes com insuficiência moderada ou grave da função hepática. Nestes doentes a dose diária total não deve exceder 8 mg.

Doentes com deficiente metabolismo da esparteína/debrisoquina

O tempo de semivida de eliminação do ondansetrom não é alterado em doentes com metabolismo deficiente da esparteína e debrisoquina. Por conseguinte, a administração de doses repetidas não originará níveis de exposição diferentes dos atingidos na população em geral, não sendo necessária alteração da dose diária ou frequência de administração nestes doentes.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ondansetrom, ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram relatadas reações de hipersensibilidade em doentes hipersensíveis a outros antagonistas seletivos dos recetores 5HT₃.

O ondansetrom aumenta o tempo de trânsito no intestino grosso. Recomenda-se, portanto, monitorização dos doentes com sinais de obstipação intestinal subaguda após administração.

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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Fenitoína, carbamazepina e rifampicina

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

Tramadol

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre malformações cardíacas mostram resultados contraditórios.

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

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

O ondansetrom é excretado no leite de animais em lactação. Recomenda-se portanto que as mulheres em tratamento com Ondansetrom Otobrol 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.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos estão listados por classes de sistemas de órgãos e frequência. A frequência dos efeitos adversos foi definida por Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) e Muito raros ($< 1/10000$), incluindo relatos isolados. Os efeitos Muito frequentes, Frequentes e Pouco frequentes foram determinados a partir de informação de ensaios clínicos. A incidência no placebo foi tida em consideração. Os efeitos indesejáveis raros e muito raros foram determinados a partir de notificações espontâneas, pós-comercialização.

As seguintes frequências estão estimadas para as doses de ondansetrom recomendadas, de acordo com a indicação.

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleia.

Pouco frequentes: Reações extrapiramidais (tais como crises oculogíricas/reações distónicas), sem evidência definitiva de sequelas clínicas persistentes, convulsões.

Raros: Tonturas durante a administração intravenosa rápida.

Afeções oculares

Raros: Perturbações visuais transitórias (por ex.: visão enevoada) predominantemente durante a administração intravenosa.

Muito raros: Cegueira transitória predominantemente durante a administração intravenosa.

A maioria dos casos relatados de cegueira transitória resolveu-se em 20 minutos. Muitos dos doentes tinham recebido fármacos quimioterápicos, o que inclui a cisplatina. Alguns casos de cegueira transitória foram relatados como sendo de origem cortical.

Cardiopatias

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

Isquemia do miocárdio (frequência desconhecida) (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 dos valores dos testes da função hepática. Estes efeitos foram observados com maior frequência em doentes em quimioterapia com cisplatina.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Reações locais no local de administração.

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

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com ondansetrom é limitada. Na maioria dos casos, os sintomas foram semelhantes aos já relatados em doentes tratados com as doses recomendadas (ver 4.8 Efeitos indesejáveis). Em caso de suspeita de sobredosagem, recomenda-se a administração da terapêutica sintomática e de suporte apropriada ao estado clínico do doente, pois não existe antídoto específico para o ondansetrom.

Não se recomenda a utilização de ipecacuanha no tratamento da sobredosagem com ondansetrom, pois não é provável que os doentes respondam devido à ação anti-emética de Ondansetrom Otobrol.

População pediátrica

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.7 Sistema Nervoso Central. Antieméticos e antivertiginosos.

Código ATC: A04A A01

O ondansetrom é um antagonista potente dos recetores 5-HT₃, altamente seletivo. O seu exato mecanismo de ação no controlo das náuseas e vômitos não é conhecido.

Os citostáticos e a radioterapia podem provocar a libertação de 5HT no intestino delgado, iniciando o reflexo de vômito por ativação dos recetores 5HT₃ da via aferente vagal. O ondansetrom bloqueia o início deste reflexo. A ativação da via aferente vagal pode provocar também a libertação de 5HT na área postrema, localizada na base do 4º ventrículo, podendo também provocar emese através de um mecanismo central. Assim, o efeito do ondansetrom no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e radioterapia é devido, provavelmente, ao antagonismo dos recetores 5HT₃ nos neurónios localizados tanto no sistema nervoso central como no periférico.

O ondansetrom não altera as concentrações da prolactina plasmática.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A distribuição do ondansetrom após administração oral, intramuscular ou intravenosa é semelhante, com um tempo de semivida de eliminação terminal de cerca de 3 horas e um volume de distribuição no estado de equilíbrio de cerca de 140 l.

Atinge-se uma exposição sistémica equivalente após a administração intramuscular e intravenosa de ondansetrom. O ondansetrom não tem uma ligação às proteínas plasmáticas elevada (70-76%). É eliminado da circulação sistémica predominantemente por metabolização hepática, através de múltiplas vias enzimáticas. A quantidade excretada na urina na forma inalterada é inferior a 5% da dose absorvida. A ausência da enzima CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não tem efeito na farmacocinética do ondansetrom. As propriedades farmacocinéticas do ondansetrom não são alteradas por administração repetida. Estudos realizados em voluntários idosos saudáveis demonstraram um ligeiro aumento da biodisponibilidade oral e do tempo de semivida de eliminação do ondansetrom relacionado com a idade, sem significado clínico.

Foram demonstradas diferenças na distribuição do ondansetrom relacionados com o sexo: após administração oral, o sexo feminino tem uma maior velocidade e extensão de absorção e menor depuração sistémica e volume de distribuição (ajustado ao peso).

Num estudo efetuado em 21 doentes pediátricos com idades compreendidas entre 3 e os 12 anos, submetidos a cirurgia eletiva com anestesia geral, observou-se uma diminuição dos valores absolutos da depuração e do volume de distribuição do ondansetrom, após administração de uma dose única intravenosa de 2 mg (3-7 anos) ou de 4 mg (8-12 anos). A magnitude desta alteração está relacionada com a idade, verificando-se uma diminuição da depuração de, aproximadamente, 300 ml/min aos 12 anos para 100 ml/min aos 3 anos de idade. Os volumes de distribuição respetivos diminuíram de cerca de 75 l, aos 12 anos, para 17 l aos 3 anos. A determinação da dose com base no peso (0,1 mg/kg até um máximo de 4 mg) compensa estas alterações, sendo considerado um método eficaz na normalização da exposição sistémica em crianças.

Em doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina de 15-60 ml/min), verifica-se diminuição da depuração sistémica e do volume de distribuição, resultando num ligeiro aumento da semivida de eliminação (5,4 h), sem significado clínico. Num estudo em doentes com insuficiência renal grave que necessitam de hemodiálise regularmente (estudados entre diálises) foi demonstrado que a farmacocinética do ondansetrom não é essencialmente alterada. Em doentes com insuficiência hepática grave, a depuração sistémica de Ondansetrom Otobrol é acentuadamente reduzida com tempos de semivida de eliminação prolongados (15-32 horas) e uma biodisponibilidade oral de quase 100% devido ao reduzido metabolismo pré-sistémico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo in vitro realizado em canais iónicos de células cardíacas humanas clonadas, demonstrou que Ondansetrom Otobrol pode potencialmente afetar a repolarização cardíaca através do bloqueio dos canais de potássio HERG. A relevância clínica destes resultados não está confirmada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Ondansetrom Otobrol não deve ser administrado na mesma seringa ou solução de perfusão com qualquer outra medicação, exceto com os fármacos referidos em 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

Ondansetrom Otobrol só deverá ser misturado com as soluções de perfusão recomendadas em 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

As ampolas não contêm conservantes, pelo que devem ser utilizadas uma única vez e administradas ou diluídas imediatamente após abertura. Qualquer solução remanescente deverá ser rejeitada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver 6.3 Prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 5 ampolas (vidro tipo I transparente) com 4 ml solução injetável a 2 mg/ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

As ampolas não devem ser tratadas na autoclave.

Compatibilidade com soluções para administração intravenosa:

Ondansetrom Otobrol deve ser administrado apenas com os fluídos de perfusão recomendados.

De acordo com as normas da boa prática farmacêutica (GPP), as soluções para administração por via intravenosa só devem ser preparadas na altura da perfusão. Contudo, Ondansetrom Otobrol demonstrou ser estável durante 7 dias à temperatura ambiente (não superior a 25°C) sob luz fluorescente ou no frigorífico com os seguintes fluídos para perfusão intravenosa:

- Soro fisiológico para perfusão I.V.
- Glucose a 5% p/v para perfusão I.V.
- Manitol a 10% p/v para perfusão I.V.
- Ringer para perfusão I.V.
- Solução de cloreto de potássio a 0,3 % p/v e cloreto de sódio a 0,9 % p/v para perfusão I.V.
- Solução de cloreto de potássio a 0,3 % p/v e glucose a 5 % p/v para perfusão I.V.

Os estudos de compatibilidade foram realizados em sacos e em conjunto de perfusão de cloreto de polivinilo. Considera-se que a utilização de sacos de perfusão de polietileno ou de frascos de vidro tipo I confere também uma estabilidade adequada. Foi demonstrado que as diluições de Ondansetrom Otobrol em soro fisiológico ou em glucose a 5 % p/v são estáveis em seringas de polipropileno. Considera-se que Ondansetrom Otobrol diluído com outras soluções para perfusão compatíveis é estável em seringas de polipropileno.

Nota: A preparação das diluições deve ser feita em condições assépticas adequadas se são necessários períodos de armazenamento longos.

Compatibilidade com outros fármacos

Ondansetrom Otobrol pode ser administrado por perfusão intravenosa a 1 mg/hora, por ex.: através de saco de perfusão ou duma seringa bomba. Os seguintes fármacos podem ser administrados, através da derivação Y do conjunto de administração de Ondansetrom Otobrol, em concentrações desde 16 a 160 µg/ml (8 mg/500 ml e 8 mg/50 ml respetivamente):

Cisplatina: concentrações até 0,48 mg/ml (240 mg em 500 ml) administrado durante 1 a 8 horas.

5-Fluorouracilo: concentrações até 0,8 mg/ml (2,4 g em 3 l ou 400 mg em 500 ml) administradas à velocidade de pelo menos 20 ml/h (500 ml/24 h). Concentrações mais elevadas de 5-fluorouracilo podem provocar precipitação do ondansetrom. A perfusão de 5-fluorouracilo pode conter até 0,045 % p/v de cloreto de magnésio para além de outros excipientes compatíveis.

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

Etoposido: concentrações de 0,144 mg/ml a 0,25 mg/ml (72 mg em 500 ml a 250 mg em 1 l), administradas durante 30 minutos a 1 hora.

Ceftazidima: doses de 250 mg a 2000 mg reconstituídas com água para injetáveis conforme recomendado pelo fabricante (2,5 ml para 250 mg e 10 ml para 2 g de ceftazidima) e administrada em bólus intravenoso, durante aproximadamente 5 minutos.
Ciclofosfamida: doses de 100 mg a 1 g reconstituídas com água para injetáveis, 5 ml por 100 mg de ciclofosfamida, conforme recomendado pelo fabricante e administradas em bólus I.V. durante aproximadamente 5 minutos.

Doxorrubicina: doses de 10-100 mg reconstituídas com água para injetáveis, 5 ml por 10 mg de doxorrubicina, conforme recomendado pelo fabricante e administradas em bólus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos.

Dexametasona: pode administrar-se 20 mg de fosfato sódico de dexametasona em injeção intravenosa lenta durante 2-5 minutos através da derivação Y dum conjunto de perfusão cedendo 8 ou 32 mg de Ondansetrom Otobrol diluído em 50-100 ml numa solução de perfusão compatível, durante aproximadamente 15 minutos. Foi demonstrada compatibilidade entre o fosfato sódico de dexametasona e o Ondansetrom Otobrol suportando a administração destes fármacos no mesmo conjunto, em concentrações na ordem de 32 µg – 2,5 mg/ml de fosfato de sódico de dexametasona e 8 µg-1 mg/ml de Ondansetrom Otobrol.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

N.º de registo: 2256295 – 5 x 4 ml, solução injetável, 2 mg/ml, ampolas de vidro

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

Data da primeira autorização: 30 dezembro 1994
Data da última renovação: 30 agosto 2004

APROVADO EM
16-05-2022
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO