

Esta bula é continuamente atualizada, favor proceder a sua leitura antes de utilizar o produto.

MODELO DE BULA

ANZEMET® IV mesilato de dolasetrona

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução Injetável - caixas com 1 ampola

Uso Intravenoso. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Anzemet® IV 100 mg

Cada ampola contém:

mesilato de dolasetrona.....100 mg

solução para injeção.....5 mL

(manitol, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: ANZEMET® IV é um medicamento antiemético, utilizado por via intravenosa, no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios e na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas intra-abdominais.

Cuidados de armazenamento: Conservar o produto na embalagem original e protegido da luz.

Prazo de validade: 36 meses. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. NUNCA USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término ou se está amamentando.

Cuidados de administração: siga corretamente as instruções do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça, tontura, pressão arterial baixa, dor ou sensação de queimação no local da administração intravenosa, dentre outras reações.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: A eficácia de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) pode ser melhorada com a administração concomitante de corticosteroides.

Contraindicações e Precauções: informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe seu médico caso você tenha problemas cardíacos.

“Atenção diabéticos: contém manitol (38,20 mg/mL)”

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

O mesilato de dolasetrona e seu principal metabólito (MDL 74.156) são antagonistas seletivos dos receptores 5-HT₃. Os receptores 5-HT₃ estão localizados em altas concentrações nas terminações nervosas periféricas do nervo vago e, centralmente, na zona quimiorreceptora deflagadora da área postrema.

Acredita-se que os agentes quimioterápicos e a radioterapia causem náuseas e vômitos pela liberação de 5HT das células enterocromafins do intestino delgado, e que o 5HT liberado ative os receptores 5-HT₃ localizados nas terminações aferentes do nervo vago,

iniciando o reflexo do vômito. A ativação das vias aferentes vagais pode também liberar 5HT na área postrema, iniciando a êmese centralmente. O efeito do ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia se deve ao antagonismo aos receptores 5-HT₃ nos neurônios localizados tanto periféricamente quanto em regiões centrais.

Os mecanismos de ação em casos de náuseas e vômitos pós-operatórios são desconhecidos; no entanto, acredita-se que estejam relacionados àqueles envolvidos na indução de náuseas e vômitos causados por quimioterapia.

Alterações agudas e reversíveis no ECG (prolongamento PR e alargamento QRS) foram observadas em estudos clínicos controlados. A magnitude e frequência das alterações no ECG aumentaram com a dose (relacionadas às concentrações plasmáticas do metabólito ativo) e retornaram à linha basal dentro de 6 a 8.

Farmacocinética

- Absorção

A concentração plasmática máxima do metabólito ativo (MDL 74.156) é observada cerca de 0,4 a 0,7 horas após a administração intravenosa.

- Distribuição

MDL 74.156 é amplamente distribuído pelo organismo com volume de distribuição aparente de 5,0 - 7,9 l/Kg.

O metabólito ativo liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 69 - 77%.

- Eliminação

Dolasetrona é rapidamente e completamente metabolizada pelo MDL 74.156. O metabólito ativo sofre eliminação plasmática com meia-vida terminal ($T_{1/2}$) entre 7 e 9 horas.

O metabólito ativo é eliminado principalmente por três vias, incluindo excreção renal, conjugação ao glicuronídeo e hidroxilação.

A farmacocinética do metabólito ativo é linear e independe da velocidade de infusão.

- Populações Especiais

A farmacocinética do metabólito ativo mostrou-se similar em pacientes com câncer recebendo agentes quimioterápicos, idosos e indivíduos saudáveis jovens do sexo feminino e masculino. O seu "clearance" aparente, tanto para administração oral como para administração intravenosa diminui em pacientes com insuficiência renal grave. O seu

“clearance” aparente diminui em pacientes com insuficiência hepática após administração oral, mas permanece inalterado após administração intravenosa. Visto que o mesilato de dolasetrona é bem tolerado em pacientes com insuficiência renal ou hepática, não é necessário realizar ajuste de dose.

Dados de segurança pré-clínica:

O mesilato de dolasetrona não demonstrou ser carcinogênico em ratos com doses de até 150 mg/kg e 300 mg/kg em machos e fêmeas, respectivamente. Em camundongos, foram observados tumores hepáticos em machos e pólipos endometriais em fêmeas com doses maiores ou iguais a 150 mg/kg e 300 mg/kg, que equivalem a 53 e 105 vezes a maior dose recomendada para humanos (200 mg). O mesilato de dolasetrona não demonstrou ser carcinogênico em doses equivalentes a 26 vezes a maior dose recomendada para humanos. O mesilato de dolasetrona não demonstrou ser mutagênico em vários testes de mutagenicidade “in vivo” e “in vitro”.

INDICAÇÕES

Somente para uso adulto

ANZEMET® IV é indicado para:

- Tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios.
- Prevenção de náuseas e vômitos em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas intra-abdominais.

CONTRAINDICAÇÕES

ANZEMET® IV é contraindicado para:

- **pacientes adultos utilizando dolasetrona administrada intravenosamente para a prevenção de náusea e vômito associados à quimioterapia para câncer.**

- **pacientes com hipersensibilidade ao mesilato de dolasetrona ou a qualquer outro componente da fórmula.**

ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) é contraindicado para pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos (ver item Precauções e Advertências).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Antagonistas dos receptores 5HT₃, incluindo mesilato de dolasetrona, tem demonstrado causar alterações no ECG, incluindo prolongamento do intervalo QTc.

O uso do mesilato de dolasetrona é contraindicado em pacientes pediátricos (ver item Contraindicações) visto que:

- tem ocorrido muito comumente alterações eletrocardiográficas agudas;**
- existem dados que sugerem que as alterações agudas no intervalo QTc são maiores nas crianças do que nos adultos;**
- foram relatados casos individuais de arritmia supraventricular sustentada e arritmias ventriculares, parada cardíaca e infarto do miocárdio em crianças e adolescentes.**

Foram relatados casos de hipersensibilidade cruzada em pacientes que receberam tratamento com outros antagonistas seletivos dos receptores 5HT₃. Isto não foi observado com o uso de mesilato de dolasetrona.

Devido aos potenciais efeitos adicionais, deve-se ter cautela nas situações onde o prolongamento do intervalo de condução cardíaca (particularmente QTc) pode estar presente, visto que antagonistas dos receptores 5HT₃, tais como dolasetrona, podem prolongar os intervalos no ECG. Nestas situações, deve-se avaliar cuidadosamente a relação risco-benefício antes do início do tratamento, particularmente em pacientes com prolongamento do intervalo QTc acentuado (por exemplo, em associação com prolongamento congênito do intervalo QTc), pacientes com bloqueio átrio-ventricular II-III, pacientes com bloqueio total de ramo, pacientes recebendo concomitantemente medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QTc e pacientes com distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia ou hipomagnesemia, pacientes recebendo diuréticos com potencial para indução de distúrbios eletrolíticos). Prolongamento dos intervalos cardíacos pode causar consequências cardiovasculares, incluindo parada cardíaca ou arritmias cardíacas (Ver item Reações Adversas).

A administração de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) não foi associada à sonolência, prejuízo da cognição e da capacidade de concentração.

“Atenção diabéticos: contém manitol (38,20 mg/mL)”

Incompatibilidades/Compatibilidades

Mesilato de dolasetrona não deve ser misturado com outras drogas. Lavagem da linha de infusão antes e após a administração com mesilato de dolasetrona.

ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) na concentração de 4 mg/mL tem sido fisicamente incompatível com as seguintes drogas quando administrado intravenosamente: carmustina, 5-fluorouracil, aciclovir sódico, ampicilina sódica, cefazolina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, succinato sódico de metilprednisolona, trimetoprina com sulfametoxazol, aminofilina, anfotericina B, heparina sódica, fosfato de potássio e bicarbonato de sódio.

ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) na concentração de 20 mg/mL é fisicamente incompatível com tiopental sódico.

Gravidez

Não há experiência do uso de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) em mulheres grávidas. ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) deve ser utilizado durante a gravidez, somente se evidentemente necessário.

Estudos de reprodução em animais com a administração de mesilato de dolasetrona durante a organogênese não demonstraram nenhuma evidência de teratogenicidade. Nenhum efeito adverso fetal foi observado após a administração intravenosa de mesilato de dolasetrona em animais durante estudos de reprodução.

Com a administração oral de doses de 100 mg/kg/dia em ratos e coelhos resultando em toxicidade materna observou-se diminuição do peso corpóreo fetal e com a administração de doses maiores ou iguais a 20 mg/kg/dia observou-se aumento na reabsorção precoce e perdas fetais pós implantação em coelhos.

Não foi observada toxicidade animal perinatal e pós-natal. Estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas não demonstraram evidência de prejuízo à fertilidade.

Lactação

Não se sabe se o mesilato de dolasetrona e seus metabólitos são excretados no leite materno. Portanto, não é recomendado que mães recebendo ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) prossigam com a lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Um estudo de interação com outras drogas mostrou um aumento de 15% na concentração plasmática do metabólito ativo quando o mesilato de dolasetrona foi administrado concomitantemente a cimetidina (inibidor não seletivo do citocromo P-450) e diminuição de 17% quando administrado concomitantemente a rifampicina (potente indutor do citocromo P-450), mas estas alterações não foram associadas com nenhum evento clínico adverso.

Mesilato de dolasetrona não provoca indução das enzimas do citocromo P-450.

REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Muito comum = $\geq 10\%$; Comum = 1-10% dos pacientes; Incomum = 0,1-1% dos pacientes; Raro = 0,01-0,1% dos pacientes; Muito raro = 0,01% dos pacientes ou menos.

As reações associadas ao tratamento com ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) em estudos clínicos controlados incluíram: cefaleia, vertigem, aumento transitório leve das transaminases hepáticas e hipotensão. Após o início da comercialização, foi relatado também dor ou sensação de queimação no local da administração intravenosa. Imediatamente ou um pouco após a administração do mesilato de dolasetrona em “bolus” intravenoso pode ocorrer raramente hipotensão grave, bradicardia e possível perda de consciência. Estas reações ocorreram em pacientes recebendo mesilato de dolasetrona para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

Existem relatos muito raros de taquicardia ventricular ou taquicardia amplamente complexa e fibrilação ventricular/parada cardíaca após administração intravenosa.

Antagonistas dos receptores 5HT₃, incluindo o mesilato de dolasetrona, tem demonstrado causar alterações no ECG tais como prolongamento dos intervalos QTc, PR e QRS. Estas alterações estão relacionadas à magnitude e frequência dos níveis sanguíneos do metabólito ativo e são auto-limitantes com o declínio da sua concentração sérica. Alguns pacientes apresentaram prolongamento dos intervalos por 24 horas ou mais. O prolongamento destes intervalos pode levar a consequências cardiovasculares, incluindo parada ou arritmias cardíacas.

Assim como com outros antagonistas dos receptores 5HT₃, há raros relatos de reações anafiláticas/anafilactoides incluindo reações cutâneas como "rash", prurido e urticária; reações respiratórias como broncoespasmo, e muito raramente, edema facial/angioedema e choque.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pediátrico: pacientes com idade inferior a 18 anos:

Mesilato de dolasetrona é contraindicado nesta população.

Náuseas e vômitos pós-operatórios:

Para o tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios, administrar dose única de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) logo que a náusea ou vômito aparecer. A dose recomendada para o tratamento é 12,5 mg.

Para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas intra-abdominais é recomendada dose única de 12,5 mg de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) no momento do fim da anestesia.

Idosos: Não é necessário ajuste posológico.

Pacientes com insuficiência renal: Não é necessário ajuste posológico.

Pacientes com insuficiência hepática: Não é necessário ajuste posológico.

Modo de preparo e administração:

ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) pode ser administrado a uma velocidade de 12,5 mg/30 segundos ou pode ser diluído para 50 ml com soluções injetáveis compatíveis, tais como: solução salina, ou solução de dextrose 5% e infundido por um período de até 15 minutos.

Deve-se evitar administração IV mais rápida (ver item Reações Adversas).

ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) é compatível com seringas de polipropileno.

ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) não deve ser misturado com outros medicamentos. É importante que se proceda a lavagem da linha de infusão antes e após a administração do mesilato de dolasetrona. A solução de ANZEMET® IV (mesilato de

dolasetrona) na concentração de 4 mg/ml demonstrou ser fisicamente incompatível com os seguintes medicamentos quando administrada através da mesma linha intravenosa: carmustina, 5-fluorouracil, aciclovir sódico, ampicilina sódica, cefazolina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, succinato sódico de metilprednisolona, trimetoprima com sulfametoxazol, aminofilina, anfotericina B, heparina sódica, fosfato de potássio e bicarbonato de sódio.

A solução de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) na concentração de 20 mg/ml é fisicamente incompatível com tiopental sódico.

Após diluição de ANZEMET® IV (mesilato de dolasetrona) nos seguintes fluidos de infusão compatíveis: solução injetável de dextrose 5%, solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, solução injetável de dextrose 5% e cloreto de sódio 0,45%, solução injetável de Ringer lactato e dextrose 5%, solução injetável de Ringer lactato e solução injetável de manitol 10%, a solução resultante pode ser armazenada durante 48 horas sob refrigeração (5°C) ou por 24 horas se mantida à temperatura de 30°C.

SUPERDOSAGEM

- Sinais e Sintomas

Houve relatos de superdosagem. Foram relatados hipotensão grave, tontura e prolongamento dos intervalos PR, QRS e QTc após superdose de infusão intravenosa.

- Conduta

Em caso de suspeita de superdosagem deve-se instituir tratamento de suporte.

Não existe antídoto específico para ANZEMET® IV (mesilado de dolasetrona).

Não se sabe se o dolasetrona é removido por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Na suspeita de superdosagem, recomenda-se a realização de ECG, e caso seja clinicamente indicado, deve-se monitorar a função cardíaca do paciente.

PACIENTES IDOSOS:

Não é necessário realizar ajuste posológico nesta população de pacientes.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0261

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira CRF-SP 5854

Fabricado por:

Gruppo Lepetit S.r.l.

Località Valcanello

03012 – Anagni - Itália

Registrado e Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008 - 23

®Marca Registrada

IB 060111

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

Nº de lote, data de fabricação e vencimento: vide cartucho