

Zofran®

cloridrato de ondansetrona

I) Identificação do medicamento

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas

Ampolas de plástico contendo 4mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado) em 2mL de solução aquosa para administração intravenosa ou intramuscular, e ampolas contendo 8mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado) em 4mL de solução aquosa para administração intravenosa ou intramuscular, apresentadas em caixas contendo 5 ampolas.

Composição

Cada 1ml de solução injetável contém:

cloridrato de ondansetrona diidratado 2,50mg

(equivalente a 2,00 mg de ondansetrona)

Veículo (ácido cítrico, citrato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis)

Uso pediátrico e adulto

II) Informações ao paciente

1. Como este medicamento funciona?

Zofran® pertence a um grupo de medicamentos chamados antieméticos. Certos tratamentos médicos, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia podem induzir seu organismo a liberar serotonina, uma substância que provoca náuseas e vômitos. **Zofran®** bloqueia a ação desta substância, prevenindo portanto, que você sinta náuseas e vômitos decorrentes desses tratamentos.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Zofran® foi indicado para você parar de sentir náuseas e vontade de vomitar, após uma quimioterapia, radioterapia ou cirurgia.

3. Riscos do medicamento

Se você responder "sim" a qualquer uma das questões abaixo, consulte seu médico antes de fazer uso deste medicamento:

Contra-indicações

- Já lhe disseram que você é alérgico a ondansetrona, outro componente da fórmula (veja em "Composição") ou qualquer outro medicamento antiemético?

Advertências

- Já lhe disseram que você possui obstrução intestinal? Ou você sofre de constipação severa?
- Você está grávida, ou pode ficar grávida durante o tratamento?
- Você está amamentando?
- Você possui alguma doença no fígado?

Principais interações com medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Não existem evidências de que **Zofran®** induza ou iniba o metabolismo de outros medicamentos usualmente administrados com ele.

Dados de pequenos estudos indicam que a ondansetrona pode reduzir o efeito analgésico do tramadol.

Se você está fazendo uso de medicamentos à base de fenitoína, carbamazepina ou rifampicina, consulte seu médico.

Se você fizer exames de sangue, para saber como seu fígado está funcionando, este medicamento pode afetar os resultados.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico

Líquido incolor, claro, praticamente livre de partículas.

Características Organolepticas

Não aplicável

Modo de uso

Você nunca deve administrar este medicamento por sua conta própria. **Zofran**® sempre será aplicado em você por um profissional qualificado para isso.

A dose de **Zofran**® vai depender do seu tratamento.

Posologia

NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

O potencial emetogênico do tratamento do 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 emetogênica.

Adultos

Quimioterapia e Radioterapia Emetogênica

Recomenda-se administrar 8mg de **Zofran**® via injeção intravenosa ou intramuscular lenta, imediatamente antes do tratamento. Recomenda-se também o tratamento via oral para proteger contra emese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.

Quimioterapia Altamente Emetogênica (por ex., altas doses de cisplatina)

Zofran® deve ser administrado em dose única de 8 mg via intravenosa ou intramuscular, imediatamente antes da quimioterapia. Doses maiores que 8 mg até 32 mg, somente podem ser administradas por infusão intravenosa diluída em 50-100 ml de solução salina ou outro fluido de infusão compatível e infundida durante um período não inferior a 15 minutos.

De forma alternativa, pode-se administrar uma dose de 8 mg através de injeção intravenosa ou intramuscular lenta imediatamente antes da quimioterapia, seguido de duas doses intravenosas ou intramusculares adicionais de 8 mg, 2 a 4 horas após, ou através de uma infusão contínua de 1 mg/hora por até 24 horas.

A eficácia **Zofran**® em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única intravenosa de 20mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada antes da quimioterapia. É recomendado o tratamento oral para proteger contra emese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.

Crianças e adolescentes (6 meses a 17 anos de idade)

Em crianças com uma área de superfície corporal menor que 0,6 m², uma dose inicial intravenosa de 5 mg/ m² é administrada imediatamente antes da quimioterapia, seguida de uma dose oral de 2 mg de ondansetrona após 12 horas. Pode-se continuar a administração de 2 mg duas vezes ao dia por até 5 dias após um curso de tratamento.

Em crianças, com uma área de superfície corporal de 0,6 m² a 1,2 m², **Zofran**[®] pode ser administrado em dose única intravenosa de 5mg/m² imediatamente antes da quimioterapia, seguida de uma dose oral de 4mg, 12 horas após. Pode-se continuar com 4mg por via oral duas vezes ao dia, por até 5 dias, após o término de um tratamento.

Para crianças com uma área de superfície corporal maior que 1,2 m² uma dose inicial intravenosa de 8 mg é administrada imediatamente antes da quimioterapia, seguida de uma dose oral de 8 mg, 12 horas após. Pode-se continuar com 8 mg por via oral duas vezes ao dia, por até 5 dias, após um curso de tratamento.

Alternativamente, em crianças de 6 meses ou mais, ondansetrona é administrada em dose única intavenosa de 0.15 mg/kg (não exceder 8 mg) imediatamente antes da quimioterapia. Esta dose pode ser repetida a cada quatro horas num total de 3 doses. Uma dose oral de 4 mg duas vezes ao dia pode ser continuada por até 5 dias após um curso de tratamento. Não se deve exceder a dose adulta.

Pacientes idosos

Zofran[®] é bem tolerado em pacientes com idade acima de 65 anos, indicando não haver necessidade de se alterar a dose, a frequência ou via de administração no idoso.

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* do **Zofran**[®] é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes pacientes a dose total diária não deve exceder 8mg e portanto a administração parenteral ou oral é recomendada.

Pacientes com deficiência do metabolismo da esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que possuem deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, em tais pacientes, doses repetidas não irão provocar níveis de exposição à droga diferentes daqueles da população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária ou frequência de dose.

NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

Adultos

Para prevenção das náuseas e vômitos pós-operatórios **Zofran**[®] é recomendado em dose única de 4mg, que pode ser administrada através de injeção intramuscular, ou intravenosa lenta na indução da anestesia.

Para tratamento das náuseas e vômitos pós-operatórios já estabelecidos é recomendada uma dose única de 4mg administrada através de injeção intramuscular, ou intravenosa lenta.

Crianças e adolescentes (1 mês a 17 anos de idade)

Para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes pediátricos submetidos a uma cirurgia sob anestesia geral, pode-se administrar ondansetrona através de injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/kg até um máximo de 4 mg antes, durante ou após a indução da anestesia, ou após cirurgia.

Idosos

Existem poucas experiências com o uso de **Zofran**[®] na prevenção e tratamento da náusea e vômito pós-operatório em pessoas idosas, entretanto, **Zofran**[®] é bem tolerado em pacientes acima de 65 anos de idade que estejam fazendo quimioterapia.

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* do **Zofran**[®] é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes pacientes a dose total diária não deve exceder 8mg, e portanto a administração parenteral ou oral é recomendada.

Pacientes com deficiência do metabolismo da esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que possuem deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, em tais pacientes, doses repetidas não irão provocar níveis de exposição à droga diferentes daqueles da população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária ou frequência de dose.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

A maioria das pessoas não desenvolve problemas relacionados ao uso de **Zofran**[®]. Porém, como acontece com todos os medicamentos, algumas podem apresentar reações adversas.

Algumas pessoas podem ser alérgicas a medicamentos. Se você apresentar qualquer um dos sintomas abaixo, logo após o uso de **Zofran**[®] injetável, avise ao seu médico imediatamente.

- Chiado, dor ou aperto no peito.
- Inchaço das pálpebras, face, lábios, boca ou língua.
- Rachaduras ou fissuras na pele.

Os efeitos a seguir, são muito raros, mas caso os sinta, comunique seu médico imediatamente.

- Movimento circular involuntário dos olhos, agitação e movimentos involuntários dos músculos.
- Convulsões
- Visão turva

Para os efeitos abaixo, não é necessário parar de tomar o medicamento, mas avise seu médico na próxima consulta.

- Batida do coração irregular ou devagar.
- Tontura ou zozzeira.
- Dor de cabeça.
- Sensações de calor ou rubor.
- Irritação no local onde a injeção foi dada, como dor, queimadura, inchaço, vermelhidão ou coceira.
- Constipação.
- Soluços.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

Se você ingerir uma grande quantidade deste medicamento, procure seu médico, ou o hospital mais próximo imediatamente.

A experiência com casos de superdosagem com **Zofran**[®] é limitada. Na maioria dos casos os sintomas são muito similares àqueles relatados para os pacientes recebendo as doses recomendadas (ver item 5).

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A ondansetrona, substância ativa de **Zofran**[®], é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT₃. 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-HT₃. A ondansetrona bloqueia o início deste reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode também causar uma liberação de 5-HT na área postrema, localizada no assoalho do quarto ventrículo, e isto também pode promover vômitos através de um mecanismo central. Desse modo, o efeito da ondansetrona no controle das náuseas e dos vômitos, induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia, é devido ao seu antagonismo dos receptores 5-HT₃ nos neurônios localizados tanto no sistema nervoso periférico quanto no sistema nervoso central.

Não se conhece o mecanismo de ação em náusea e vômito pós-operatórios.

Efeitos Farmacodinâmicos

A ondansetrona não altera as concentrações de prolactina plasmática.

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%.

A disponibilidade da ondansetrona, tanto após a dose oral quanto após a intravenosa ou intramuscular, em adultos, é similar, com volume de distribuição 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, tanto após a dose oral quanto após a intravenosa ou intramuscular, é similar com um tempo de meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas.

Grupos de risco

Foi demonstrado que, após uma dose oral, indivíduos do sexo feminino possuem maior taxa e extensão de absorção, bem como *clearance* sistêmico e volume de distribuição reduzidos.

Crianças e adolescentes (1 mês a 17 anos)

Em um estudo clínico, 51 pacientes pediátricos entre 1 e 24 anos, receberam 0,1 ou 0,2 mg/kg de ondansetrona antes de serem submetidos à cirurgia. Pacientes entre 1 e 4 meses de vida apresentaram um *clearance* aproximadamente 30% menor do que em pacientes entre 5 e 24 meses, mas comparável a pacientes entre 3 e 12 anos de idade, quando normalizado de acordo com o peso corporal. A meia vida em pacientes entre 1 e 4 meses foi em média de 6,7 horas comparado a 2,9 horas para pacientes entre 5 e 24 meses e entre 3 e 12 anos de idade. Não foi necessário nenhum ajuste de dose para crianças entre 1 e 4 meses, visto que apenas a dose única intravenosa de ondansetrona é recomendada para o tratamento de náusea e vômito pós-operatório. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos podem ser explicadas em parte pelo alto volume de distribuição nos pacientes entre 1 e 4 meses de vida.

Em um estudo realizado com 21 pacientes pediátricos, de idade entre 3 e 12 anos, submetidos a cirurgia eletiva com anestesia geral, verificou-se a redução nos valores absolutos para o *clearance* e o volume de distribuição da ondansetrona após uma dose única intravenosa de 2mg (3-7 anos) ou 4mg (8-12 anos) em comparação aos 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 valores em adultos. Quando o *clearance* e o volume de distribuição foram normalizados pelo peso corporal, os valores para estes parâmetros foram similares entre os diferentes grupos de idade.

O uso de doses balanceadas de acordo com o peso corpóreo (0,1mg/kg até um máximo de 4mg) compensou essas alterações e é eficaz para normalizar a exposição sistêmica em pacientes pediátricos.

A análise da farmacocinética foi realizada com 74 pacientes entre 6 a 48 meses após a administração intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrona a cada 4 horas para três doses no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e em 41 pacientes submetidos à cirurgia entre 1 e 24 meses após a administração de uma dose única intravenosa de 0,1 mg/kg ou 0,2 mg/kg de ondansetrona. Baseado nos parâmetros farmacocinéticos para pacientes entre 1 e 48 meses, a administração intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrona a cada 4 horas para três doses resultaria numa exposição sistêmica (AUC) comparável àquela observada em pacientes pediátricos cirúrgicos entre 5 a 24 meses e estudos pediátricos anteriores em câncer (entre 4 e 18 anos de idade) e indivíduos submetidos a cirurgia (entre 3 e 12 anos de idade), em doses similares.

Idosos

Estudos em voluntários idosos saudáveis revelaram um leve aumento na biodisponibilidade oral e tempo de meia-vida da ondansetrona, relacionado à idade .

Pacientes com disfunção renal

Em pacientes com disfunção renal moderada (*clearance* de creatinina de 15-60mL/min), tanto o *clearance* sistêmico quanto o volume de distribuição foram reduzidos após administração intravenosa de ondansetrona, resultando em um leve, mas clinicamente insignificante, aumento na meia-vida de eliminação (5,4h). Pacientes com disfunção renal grave, requerentes de hemodiálise regular (estudados entre as diálises), demonstraram um perfil farmacocinético para a ondansetrona essencialmente inalterado após a 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 (15-32h) e uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100% devido a redução do metabolismo pré-sistêmico.

2. Resultados de eficácia

Zofran[®] demonstrou eficácia no controle da náusea e do vômito em 75% dos pacientes tratados com quimioterapia com cisplatina.¹

MARTY, M. et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (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. Indicações

Zofran[®] é indicado para o controle das náuseas e dos vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia.

Zofran[®] é também indicado para prevenção e tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório

4. Contra indicações

É contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida à qualquer componente da fórmula.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

As ampolas de vidro ou plástico 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.

Estudos de compatibilidade foram realizados em bolsas e equipos de PVC. Uma estabilidade adequada também é conseguida com o uso de bolsas PET, ou frascos de vidro tipo 1.

Diluições da ondansetrona em solução de NaCl 0,9% p/v ou em solução de glicose 5% p/v, demonstraram ser estáveis em seringas de polipropileno.

Nota: caso não seja armazenada, a preparação deve ser feita em condições assépticas apropriadas.

Compatibilidade com fluidos intravenosos

Zofran[®] Injetável deve somente ser misturado com os líquidos de infusão recomendados. Segundo as boas práticas farmacêuticas, as soluções intravenosas devem ser preparadas no momento da infusão. Contudo, demonstrou-se que a solução de **Zofran**[®] Injetável é estável durante 7 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 0,9% p/v;
- solução intravenosa de glicose 5% p/v;
- solução intravenosa de manitol 10% p/v;
- solução intravenosa de Ringer;
- solução intravenosa de cloreto de potássio 0,3% p/v + cloreto de sódio 0,9% p/v;
- solução intravenosa de cloreto de potássio 0,3% p/v + glicose 5% p/v.

Compatibilidade com outras drogas

Zofran[®] Injetável pode ser administrado através de infusão intravenosa com 1mg/hora, por exemplo, através de um frasco de infusão ou bomba de infusão. As seguintes drogas podem ser administradas juntamente com a ondansetrona, nas concentrações de 16 a 160µg/mL (por ex.: 8mg/500mL, e 8mg/50mL, respectivamente) através de equipo em Y.

cisplatina

Concentrações até 0,48mg/mL (por ex.: 240mg em 500mL) administradas durante 1 a 8 horas.

fluoruracila

Concentrações até 0,8mg/mL (por ex.: 2,4g em 3 litros ou 400mg em 500mL), administradas a uma velocidade de pelo menos 20mL/h (500mL por 24 h). Altas concentrações de 5-fluoruracil podem causar precipitação da ondansetrona. A infusão de 5-fluoruracil 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 0,18mg/ml a 9,9mg/ml (por ex.: 90mg em 500mL a 990mg em 100mL) administradas durante 10 minutos a 1 hora.

etoposida

Concentrações na faixa de 0,144mg/mL a 0,25mg/mL (por ex.: 72mg em 500mL a 250mg em 1.000mL) administradas durante 30 minutos a 1 hora.

ceftazidima

Doses na faixa de 250mg a 2.000mg, reconstituídas com água estéril para injeções como recomendado pelo produtor (por ex.: 2,5mL para 250mg e 10mL para 2g de ceftazidima), e administradas como uma injeção intravenosa em "bolus" durante aproximadamente 5 minutos.

ciclofosfamida

Doses na faixa de 100mg a 1g, reconstituídas com água estéril para injeções, 5ml por 100mg de ciclofosfamida, 5mL por 100mg de ciclofosfamida, como recomendado pelo fabricante, e administrada como injeção intravenosa em "bolus" durante aproximadamente 5 minutos.

doxorubicina

Doses na faixa 10mg-100mg reconstituídas com água estéril para injeções por 10mg de doxorubicina, 5mL por 10mg de doxorubicina, como recomendado pelo fabricante e administradas como uma injeção intravenosa em "bolus" durante aproximadamente 5 minutos.

dexametasona

Podem ser administrados 20mg de fosfato sódico de dexametasona como uma injeção intravenosa lenta durante 2-5 minutos através de equipo em Y de uma infusão liberando 8mg ou 32mg da ondansetrona diluído em 50mL-100mL de um líquido de infusão compatível durante aproximadamente 15 min. A compatibilidade entre o fosfato sódico de dexametasona e a ondansetrona foi demonstrada com a administração destas drogas através do mesmo equipo, resultando em concentrações na faixa de 32µg - 2,5mg/mL para fosfato sódico de dexametasona e 8µg - 1mg/mL para a ondansetrona.

6. Posologia

NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

O potencial emetogênico do tratamento do 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 emetogênica.

Adultos

Quimioterapia e Radioterapia Emetogênica

Recomenda-se administrar 8mg de **Zofran**[®] via injeção intravenosa ou intramuscular lenta, imediatamente antes do tratamento. Recomenda-se também o tratamento via oral para proteger contra emese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.

Quimioterapia Altamente Emetogênica (por ex., altas doses de cisplatina)

Zofran[®] deve ser administrado em dose única de 8mg via intravenosa ou intramuscular, imediatamente antes da quimioterapia. Doses maiores que 8 mg até 32 mg, somente podem ser administradas por infusão intravenosa diluída em 50mL-100 mL de solução salina ou outro fluido de infusão compatível e infundida durante um período não inferior a 15 minutos.

De forma alternativa, pode-se administrar uma dose de 8mg através de injeção intravenosa ou intramuscular lenta imediatamente antes da quimioterapia, seguido de duas doses intravenosas ou intramusculares adicionais de 8 mg, 2 a 4 horas após, ou através de uma infusão contínua de 1 mg/hora por até 24 horas.

A eficácia **Zofran**[®] em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única intravenosa de 20mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada antes da quimioterapia. É recomendado o tratamento oral para proteger contra emese prolongada ou retardada após as primeiras 24 horas.

Crianças e adolescentes (6 meses a 17 anos de idade)

Em crianças com uma área de superfície corporal menor que 0,6 m², uma dose inicial intravenosa de 5 mg/ m² é administrada imediatamente antes da quimioterapia, seguida de uma dose oral de 2mg de ondansetrona após 12 horas. Pode-se continuar a administração de 2 mg duas vezes ao dia por até 5 dias após um curso de tratamento.

Em crianças, com uma área de superfície corporal de 0,6 m² a 1,2 m², **Zofran**[®] pode ser administrado em dose única intravenosa de 5mg/m² imediatamente antes da quimioterapia, seguida de uma dose oral de 4mg, 12 horas após. Pode-se continuar com 4mg por via oral duas vezes ao dia, por até 5 dias, após o término de um tratamento.

Para crianças com uma área de superfície corporal maior que 1,2 m² uma dose inicial intravenosa de 8mg de **Zofran**[®] é administrada imediatamente antes da quimioterapia, seguido de uma dose oral de 8mg, 12 horas após. Pode-se continuar com 8mg por via oral duas vezes ao dia, por até 5 dias, após um curso de tratamento.

Alternativamente, em crianças de 6 meses ou mais, ondansetrona é administrada em dose única intravenosa de 0,15mg/kg (não exceder 8 mg) imediatamente antes da quimioterapia. Esta dose pode ser repetida a cada quatro horas num total de 3 doses. Uma dose oral de 4mg duas vezes ao dia pode ser continuada por até 5 dias após um curso de tratamento. Não se deve exceder a dose adulta.

Pacientes idosos

Zofran[®] é bem tolerado em pacientes com idade acima de 65 anos, indicando não haver necessidade de se alterar a dose, a frequência ou via de administração no idoso.

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* do **Zofran**[®] é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes pacientes a dose total diária não deve exceder 8mg.

Pacientes com deficiência do metabolismo da esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que possuem deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, em tais pacientes, doses repetidas não irão provocar níveis de exposição à droga diferentes daqueles da população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária ou freqüência de dose.

NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

Adultos

Para prevenção das náuseas e vômitos pós-operatórios **Zofran**[®] é recomendado em dose única de 4mg, que pode ser administrada através de injeção intramuscular, ou intravenosa lenta na indução da anestesia.

Para tratamento das náuseas e vômitos pós-operatórios já estabelecidos é recomendada uma dose única de 4mg administrada através de injeção intramuscular, ou intravenosa lenta.

Crianças e adolescentes (1 mês a 17 anos de idade)

Para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes pediátricos submetidos a uma cirurgia sob anestesia geral, pode-se administrar ondansetrona através de injeção intravenosa lenta na dose de 0,1 mg/kg até um máximo de 4mg antes, durante ou após a indução da anestesia, ou após cirurgia.

Idosos

Existem poucas experiências com o uso de **Zofran**[®] na prevenção e tratamento da náusea e vômito pós-operatório em pessoas idosas, entretanto, **Zofran**[®] é bem tolerado em pacientes acima de 65 anos de idade que estejam fazendo quimioterapia.

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* do **Zofran**[®] é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes pacientes a dose total diária não deve exceder 8mg, e portanto a administração parenteral ou oral é recomendada.

Pacientes com deficiência do metabolismo da esparteína/debrisoquina

A meia-vida de eliminação da ondansetrona não é alterada em indivíduos que possuem deficiência do metabolismo de esparteína e debrisoquina. Conseqüentemente, em tais pacientes, doses repetidas não irão provocar níveis de exposição à droga diferentes daqueles da população em geral. Não é necessário alterar a dosagem diária ou freqüência de dose.

7. Advertências

Têm-se relatado reações de hipersensibilidade em pacientes que exibiram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5HT₃.

Têm-se relatado muito raramente e predominantemente com ondansetrona intravenosa, alterações passageiras do ECG, incluindo prolongamento do intervalo QT.

Tendo em vista que a ondansetrona aumenta o tempo de trânsito do intestino grosso, pacientes com sinais de obstrução intestinal sub-aguda devem ser monitorados após a administração.

Gravidez

A segurança da ondansetrona para o uso 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 peri-natal 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. Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Em teste psicomotores, a ondansetrona não comprometeu a performance ou causou sedação.

Aumentos assintomáticos de enzimas hepáticas têm sido reportados.

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

A ondansetrona injetável deve ser administrada somente com soluções de infusão recomendadas (veja item 5. Modo de usar).

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes com insuficiência hepática

O *clearance* do Zofran® é significativamente reduzido e a meia-vida plasmática significativamente prolongada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nestes pacientes a dose total diária não deve exceder 8mg e portanto a administração parenteral ou oral é recomendada.

Uso em idosos e crianças

Vide posologia9. Interações medicamentosas

Não existem evidências que a ondansetrona induza ou iniba o metabolismo de outras drogas comumente co-administradas. 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 citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6, E CYP1A2. Devido à multiplicidade de enzimas capazes de metabolizar a ondansetrona, a inibição ou a redução da atividade de uma destas enzimas (por ex. deficiência genética de CYP2D6), é normalmente compensada por outras enzimas, e resultam em pouca ou nenhuma mudança no *clearance* da ondansetrona, não sendo necessário ajuste de dose.

fenitoína, carbamazepina e rifampicina

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

tramadol

Dados de estudos pequenos indicam que a ondansetrona pode reduzir o efeito analgésico do tramadol.

10. Reações adversas a medicamentos

As reações adversas estão listadas abaixo por classificação de sistema orgânico e freqüência. As freqüências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) e muito raro ($< 1/10000$) incluindo relatos isolados. 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. Eventos raros e muito raros foram determinados a partir de dados espontâneos pós-comercialização.

As frequências seguintes são estimadas na dose padrão recomendada para **Zofran**[®] de acordo com a indicação e formulação.

Desordens do sistema imune.

Raro: reações de hipersensibilidade imediata, às vezes graves, incluindo anafilaxia.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Incomum: convulsão, desordens de movimentos (incluindo reações extrapiramidais tais como crises oculóginas, reações distônicas e discinesia foram observadas sem evidências definitivas de persistência de seqüelas clínicas)

Raro: vertigens durante a administração intravenosa rápida.

Distúrbios oculares

Raro: distúrbios visuais passageiros (por exemplo visão turva) predominantemente durante a administração intravenosa.

Muito raro: cegueira passageira predominantemente durante a administração intravenosa.

A maioria dos casos de cegueira relatada foi resolvida dentro de 20 minutos. A maioria dos pacientes recebeu agentes quimioterápicos, incluindo a cisplatina. Alguns casos de cegueira passageira foram relatados como sendo de origem cortical.

Distúrbios cardíacos

Incomum: arritmias, dor torácica com ou sem depressão do segmento ST, bradicardia.

Desordens vasculares

Comum: sensação de calor ou rubor.

Incomum: hipotensão.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastínicas

Incomum: soluços.

Desordens gastrintestinais

Comum: constipação

Desordens hepatobiliares

Incomum: aumento assintomático nos testes funcionais hepáticos.

Esses eventos foram comumente observados em pacientes recebendo quimioterapia com cisplatina.

Desordens gerais

Comum: reações no local da injeção intravenosa.

11. Superdose

A experiência com casos de superdosagem com a ondansetrona é limitada. Na maioria dos casos os sintomas são muito similares àqueles relatados para os pacientes recebendo as doses recomendadas (ver *Reações Adversas a Medicamento*). Não existe antídoto específico para a ondansetrona. Desta forma, em casos de superdosagem, deve-se conduzir terapia sintomática e de suporte apropriadas. O uso de ipecacuanha para tratar a overdose por ondansetrona não é recomendado, uma vez que é pouco provável que se obtenha resposta satisfatória, devido a própria ação anti-emética do **Zofran**[®].

12. Armazenagem

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

IV) Dizeres legais

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Fabricado por: GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd - Boronia - Austrália

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MS: 1.0107.0268

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ N° 5522



BL_zofran_inj_GDS27_IPI04_ampplas_V04.doc
