



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zofran®

cloridrato de ondansetrona

APRESENTAÇÕES

Zofran® comprimidos revestidos contêm 4 mg ou 8 mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado), e são apresentados em caixas com 10 unidades.

USO ORAL

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

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

COMPOSIÇÃO

cloridrato de ondansetrona diidratado 5 mg ou 10 mg

(equivalentes a 4 mg ou 8 mg de ondansetrona)

excipientes*q.s.p. 1 comprimido

*excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hipromelose, opaspray amarelo (E171 e 172) e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Zofran® 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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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. 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 desse reflexo.

A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área extrema 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-HT₃ 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.



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

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 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 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 (ver 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.



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

- 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 **Zofran®** 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.

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-HT₃.

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. **Zofran®** 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 **Zofran®** e outros fármacos serotoninérgicos (ver Interações Medicamentosas). Se o tratamento concomitante com **Zofran®** 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, **Zofran®** 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 **Zofran®**.

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 do médico 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. (ver o item Advertências e Precauções)

apomorfina

Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando **Zofran®** 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 **Zofran®** e outros fármacos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ver 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



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Os comprimidos de **Zofran®** devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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 **Zofran®** é revestido, oval, biconvexo e possui cor amarela.

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 m², peso corporal menor ou igual a 10 kg ou que não possuam a habilidade de deglutir o comprimido.

Os comprimidos de **Zofran®** 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 **Zofran®** 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 **Zofran®** 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 **Zofran®** 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 de idade)

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

Zofran® deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m². 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 ² a ≤1,2 m ²	5 mg/m ² por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 ou 8 mg/m ² 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

Zofran® 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
> 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg por via intravenosa a cada 4h	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.



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

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

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

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 Zofran® injetável, administrado em injeção intravenosa lenta (não menos que 30 segundos).

- Idosos

Existem poucas experiências com o uso de Zofran® na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em pessoas idosas. Entretanto, Zofran® 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 Zofran® 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 Zofran® 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 predominantemente 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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

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 (ver 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 Zofran®.

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

MS: 1.0107.0268

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36, 23843, Bad Oldesloe, Alemanha
OU
Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Registrado, importado e embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Zofran_com rev_GDS39_IPI13_L0591





Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula - Pacientes

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - Identificação do medicamento

Zofran®

cloridrato de ondansetrona

APRESENTAÇÕES

Zofran® comprimidos revestidos contêm 4 mg ou 8 mg de ondansetrona (como cloridrato diidratado), e são apresentados em caixas com 10 unidades.

USO ORAL

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

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

COMPOSIÇÃO

cloridrato de ondansetrona diidratado 5 mg ou 10 mg
(equivalentes a 4 mg ou 8 mg de ondansetrona)

excipientes*q.s.p. 1
comprimido

* excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hipromelose, opaspray amarelo (E171 e E172) e água purificada.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Adultos

Zofran® 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

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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 a até 2 horas após a administração de 8 mg por via oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Zofran® não deve ser usado caso você tenha alergia à ondansetrona ou a qualquer outro componente do medicamento (Ver Composição).

Este medicamento não deve ser usado ao mesmo tempo em que a apomorfina, um medicamento utilizado no tratamento da disfunção erétil.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula - Pacientes

-
- Já lhe disseram que você é alérgico ao **Zofran®**, à ondansetrona, a outro componente do medicamento ou a qualquer outro medicamento antiemético?
 - Já lhe disseram que você tem um bloqueio intestinal ou que sofre de constipação (intestino preso) grave?
 - Já lhe disseram que você tem algum problema no coração, incluindo batimentos cardíacos irregulares ou prolongamento no intervalo QT no eletrocardiograma?
 - Você está grávida ou pretendendo ficar grávida?
 - Você está amamentando?
 - Você tem alguma doença no fígado?

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez e lactação

A segurança do uso da ondansetrona em mulheres grávidas ainda não foi estabelecida. Recomenda-se que mulheres sob tratamento com a ondansetrona não amamentem.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

Interações medicamentosas

Fale com seu médico se você estiver usando algum outro medicamento, em especial os medicamentos listados a seguir:

carbamazepina ou fenitoína, medicamentos utilizados para tratar epilepsia;

rifampicina, usado para tratar infecções, tais como tuberculose;

tramadol, um analgésico (usado para aliviar a dor);

fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ou escitalopram (inibidores seletivos da recaptção de serotonina), usados para tratar depressão e/ou ansiedade;

venlafaxina ou duloxetina (inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, usados para tratar depressão e/ou ansiedade);

apomorfina, medicamento usado no tratamento da disfunção erétil.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista 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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Os comprimidos de **Zofran®** devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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 **Zofran®** é revestido, oval, biconvexo e possui cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Uso oral. Não há recomendação de dose para crianças com área corporal menor que 0,6 m², peso corporal menor ou igual a 10 kg ou que não consigam engolir os comprimidos. Este medicamento só deve ser usado por crianças a partir de 2 anos de idade, desde que já consigam engolir o comprimido.

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



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula - Pacientes

Posologia

Náuseas e vômitos causados por quimioterapia e radioterapia

A intensidade das náuseas e vômitos provocados pelo tratamento de câncer varia de acordo com as doses e combinações dos regimes de quimioterapia e radioterapia usados. O médico determinará a dosagem de acordo com a gravidade dos sintomas.

- 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 Zofran 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 Zofran® 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 de idade)

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

Zofran® deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia em uma dose única por via intravenosa na dose de 5 mg/m². 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 ² a ≤1,2 m ²	5 mg/m ² por via intravenosa, mais 4 mg por via oral após 12 horas	4 mg por via oral a cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 ou 8 mg/m ² 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

Zofran® 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
> 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg por via intravenosa a cada 4h	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.



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula - Pacientes

- Pacientes com insuficiência hepática

A eliminação de **Zofran®** se reduz significativamente nos pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nesses pacientes, a dose total diária não deve exceder 8 mg.

- Pacientes com deficiência do metabolismo da esparteína / debrisoquina

Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência da dose.

Náuseas e vômitos após operação

- Adultos

Para prevenção de náuseas e vômitos no período pós-operatório, recomenda-se uma dose oral de **Zofran®** de 16 mg uma hora antes da anestesia. Para tratamento das náuseas e dos vômitos pós-operatórios já estabelecidos, recomenda-se a administração de **Zofran®** injetável.

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

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

- Idosos

Existem poucos estudos com o uso de **Zofran®** na prevenção e no tratamento da náusea e do vômito no pós-operatório em pessoas idosas. Entretanto, **Zofran®** é bem tolerado por pacientes acima de 65 anos de idade que estejam fazendo quimioterapia.

- Pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)

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

- Pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)

A eliminação de **Zofran®** se reduz significativamente nos pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Nesses pacientes, a dose total diária não deve exceder 8 mg.

- Pacientes com deficiência do metabolismo da esparteína /debrisoquina

Não é necessário alterar a dosagem diária nem a frequência de dose.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma dose e tiver náuseas ou vomitar, tome o medicamento o mais depressa possível e mantenha as doses seguintes no horário previsto.

Caso você se esqueça de tomar uma dose, mas não tiver náuseas nem vomitar, tome a dose seguinte no horário previsto.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A maioria das pessoas que fazem uso de **Zofran®** não apresenta problemas relacionados a ele. Porém, como acontece com todos os medicamentos, alguns pacientes podem ter reações indesejáveis.

Algumas pessoas são alérgicas a certos medicamentos. Se você apresentar qualquer um dos sintomas abaixo logo após ter ingerido **Zofran®**, suspenda o uso e avise seu médico imediatamente.

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a frequência.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça.



Zofran® comprimidos

Modelo de texto de bula - Pacientes

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sensações de calor ou rubor; prisão de ventre.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): convulsão; movimento circular involuntário dos olhos, agitação e movimentos involuntários dos músculos; batimentos do coração irregulares; dor ou aperto no peito; diminuição dos batimentos do coração; pressão baixa; soluços; aumento nos testes funcionais do fígado (essas reações foram observadas em pacientes fazendo quimioterapia com cisplatina).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas graves, que podem se apresentar como inchaço das pálpebras, face, lábios, boca ou língua; tontura predominantemente durante a administração intravenosa rápida; visão turva, predominantemente durante a administração intravenosa; batimentos cardíacos irregulares;

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): cegueira passageira, predominantemente durante a administração intravenosa; erupções cutâneas disseminadas, com bolhas e descamação em grande parte da superfície corporal (necrólise epidérmica tóxica).

A maior parte dos casos de cegueira relatados foi resolvida em até 20 minutos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas

Se você ingerir uma grande quantidade deste medicamento, procure imediatamente seu médico ou o hospital mais próximo. Na maioria dos casos relatados os sintomas são muito similares aos observados nos pacientes que recebem as doses recomendadas (ver Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Tratamento

Não existe antídoto específico contra a ondansetrona, substância ativa de **Zofran®**.

A ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose dependente. O monitoramento por ECG é recomendado em casos de superdosagem.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0268

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36, 23843, Bad Oldesloe, Alemanha

OU

Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Registrado, importado e embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
Indústria Brasileira



Zofran® comprimidos
Modelo de texto de bula - Pacientes

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Zofran_com rev_GDS38_IPI13_L0591



 **SAC**
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33