

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zofran 0,8 mg/ml Xarope

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de xarope contém 0,8 mg de ondansetrom, sob a forma de cloridrato di-hidratado.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de xarope contém 600 mg sorbitol.

Cada ml de xarope contém 0,6 mg etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Xarope

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Zofran Xarope está indicado para o controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia.

Zofran Xarope está também indicado para a prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório.

População pediátrica

Zofran Xarope está indicado para o controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica.

Não foram realizados estudos sobre a administração oral de ondansetrom na prevenção ou tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório; a injeção IV é recomendada para este propósito.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

NÁUSEAS E VÓMITOS INDUZIDOS PELA QUIMIOTERAPIA E PELA RADIOTERAPIA
(NVIQ e NVIR)

O potencial emetogénico do tratamento do cancro varia de acordo com as doses e com as associações dos regimes de quimioterapia e radioterapia utilizados. A seleção do regime deve ser determinada pela gravidade do desafio emetogénico.

Populações

- NVIQ e NVIR em adultos:

A dose oral recomendada é 8 mg administrada 1 a 2 horas antes do tratamento de quimioterapia ou radioterapia, seguido de 8 mg, também por via oral, de 12 horas em 12 horas, até ao máximo de 5 dias.

Para a quimioterapia altamente emetogénica pode ser administrada uma dose única oral até 24 mg de ondansetrom, administrada em associação com 12 mg de fosfato sódico de dexametasona oral, 1 a 2 horas antes da quimioterapia. Após as primeiras 24 horas, a terapêutica oral ou retal com ondansetrom pode continuar até durante 5 dias após cada ciclo de tratamento. A dose oral recomendada é de 8 mg, duas vezes por dia.

- NVIQ em crianças e adolescentes (idade entre os 6 meses e os 17 anos)

A dose para NVIQ pode ser calculada com base na área de superfície corporal (ASC) ou no peso. Em estudos clínicos pediátricos, o ondansetrom foi administrado por perfusão IV diluído em 25 a 50 ml de solução salina ou outra solução para perfusão compatível (ver Instruções de Utilização e Manuseamento) e administrado durante pelo menos 15 minutos.

Dose por ASC

O ondansetrom deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia, como uma dose IV única de 5 mg/m^2 . A dose IV não deve exceder os 8 mg. A administração oral pode começar 12 horas depois e pode continuar até durante 5 dias (Tabela 1). As doses de adulto não devem ser excedidas.

Tabela 1: Posologia para NVIQ baseada na ASC (idade entre os 6 meses e os 17 anos)

ASC	Dia 1	Dias 2 - 6
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/ m^2 IV mais 2 mg em xarope após 12 horas	2 mg em xarope de 12 em 12 horas
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ a $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/ m^2 IV mais 4 mg em xarope ou em comprimidos após 12 horas	4 mg em xarope ou em comprimidos de 12 em 12 horas
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/ m^2 IV ou 8 mg IV mais 8 mg em xarope ou em comprimidos após 12 horas	8 mg em xarope ou em comprimidos de 12 em 12 horas

Dose por peso corporal

O ondansetrom deve ser administrado imediatamente antes da quimioterapia como uma dose IV única de 0,15 mg/kg. A dose IV não deve exceder os 8 mg. No dia 1, podem ser administradas duas doses IV adicionais em intervalos de 4 horas. A administração oral pode começar 12 horas depois e pode continuar durante 5 dias (Tabela 2). As doses de adulto não devem ser excedidas.

Tabela 2: Posologia para NVIQ baseada no peso corporal (idade entre os 6 meses e os 17 anos)

Peso corporal	Dia 1	Dias 2 - 6
≤ 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg IV de 4 em 4 horas	2 mg em xarope de 12 em 12 horas
> 10 kg	Até 3 doses de 0,15 mg/kg IV de 4 em 4 horas	4 mg em xarope ou em comprimidos de 12 em 12 horas

- NVIQ e NVIR em idosos:

O ondansetrom é bem tolerado por doentes com idade superior a 65 anos.

Não é necessária alteração da dose oral ou da frequência de administração.

- Doentes com compromisso renal

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

- Doentes com compromisso hepático

A depuração do ondansetrom é significativamente reduzida e a semi-vida sérica significativamente prolongada em indivíduos com compromisso hepático moderado ou grave. Nestes doentes, a dose total diária IV ou oral de 8 mg não deve ser excedida.

- Doentes com deficiente metabolismo da esparteína/debrisoquina

A semivida de eliminação do ondansetrom não é alterada em doentes com deficiente metabolismo de esparteína e debrisoquina. Por conseguinte, nestes doentes doses repetidas não originarão níveis de exposição diferentes dos atingidos na população em geral. Não é necessária alteração da dose diária ou da frequência de administração.

NÁUSEAS E VÓMITOS DO PÓS-OPERATÓRIO (NVPO)

Populações

- NVPO em adultos

Na prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório, a dose oral recomendada é de 16 mg, 1 hora antes da anestesia.

No tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório estabelecidos, recomenda-se a administração do ondansetrom por injeção.

- NVPO em crianças e adolescentes (idade entre 1 mês e os 17 anos)

Não foram realizados estudos sobre a utilização do ondansetrom administrado oralmente na prevenção ou tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório; neste caso, recomenda-se injeção IV lenta (não menos do que 30 segundos).

- Idosos:

A experiência da utilização do ondansetrom na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório no idoso é limitada, no entanto, o ondansetrom é bem tolerado em doentes com idade superior a 65 anos sujeitos a quimioterapia.

- Compromisso renal

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

- Compromisso hepático

A depuração do ondansetrom é significativamente reduzida e a semivida sérica significativamente prolongada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Nestes doentes a dose diária total IV ou oral não deve exceder 8 mg.

- Doentes com deficiente metabolismo da Esparteína/Debrisoquina

A semi-vida de eliminação do ondansetrom não é alterada em doentes com deficiente metabolismo da esparteína e debrisoquina. Por conseguinte, doses repetidas não originarão níveis de exposição diferentes dos atingidos na população em geral. Não é necessária alteração da dose diária ou da frequência de administração.

4.3 Contraindicações

Com base em notificações de hipotensão profunda e perda de consciência quando o ondansetrom foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante com a apomorfina está contraindicado (ver secção 4.5).

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes que manifestaram hipersensibilidade a outros antagonistas seletivos dos receptores 5HT3.

O ondansetrom prolonga o intervalo QT de forma dose-dependente (ver secção 5.1). Adicionalmente, têm sido notificados casos de Torsade de Pointes em doentes a utilizar ondansetrom. O ondansetrom deve ser evitado em doentes com síndrome de intervalo QT longo congénito. O ondansetrom deve ser administrado com precaução a doentes que tenham ou possam desenvolver prolongamento do intervalo QTc, incluindo doentes com anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou doentes a tomar outros medicamentos que levem a prolongamento do intervalo QT ou anomalias eletrolíticas.

Foram notificados casos de isquemia do miocárdio em doentes tratados com ondansetrom. Em alguns doentes, especialmente no caso de administração intravenosa, os sintomas surgiram imediatamente após a administração de ondansetrom. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas de isquemia do miocárdio.

A hipocalémia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrom.

A síndrome serotoninérgica tem sido descrito após a utilização concomitante de ondansetrom com outros medicamentos serotoninérgicos (ver secção 4.5). Se o tratamento concomitante com ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se a observação apropriada da dose.

Como o ondansetrom é conhecido por aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes que apresentem sinais de obstipação intestinal sub-aguda devem ser monitorizados após administração.

Zofran Xarope contém sorbitol (3 g por 5 ml de xarope). Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Zofran Xarope contém pequenas quantidades de etanol, inferiores a 100 mg por dose.

Zofran Xarope contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Recomenda-se precaução na coadministração de ondansetrom com medicamentos que prolonguem o intervalo QT e/ou causem anomalias eletrolíticas. (ver secção 4.4).

Apomorfina

Com base em notificações de hipotensão profunda e perda de consciência quando o ondansetrom foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante com a apomorfina é contraindicado.

Fenitoína, Carbamazepina e Rifampicina

Nos doentes tratados com inductores potentes da CYP3A4 (por ex.: fenitoína, carbamazepina e rifampicina) a depuração oral do ondansetrom aumentou e a concentração sanguínea do ondansetrom diminuiu.

Medicamentos serotoninérgicos (por ex.: ISRSs e IRSNs)

A síndrome serotoninérgica (incluindo alterações no estado mental, instabilidade neurovegetativa e anomalias neuromusculares) tem sido descrita após a utilização concomitante de ondansetrom e outros medicamentos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ver secção 4.4).

Tramadol

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Antes de iniciar o tratamento com Zofran as mulheres com potencial para engravidar devem confirmar uma possível gravidez.

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

As mulheres com potencial para engravidar devem ser advertidas de que Zofran pode ser prejudicial para o feto em desenvolvimento. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar e sexualmente ativas utilizem métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultem em menos de 1% de probabilidade de gravidez) durante e até dois dias após o tratamento com Zofran.

Gravidez

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

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

Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre malformações cardíacas mostram resultados contraditórios.

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

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

Amamentação

Desconhece-se se ondansetrom é excretado no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de ondansetrom no lactente ou na produção de leite. No entanto, foi demonstrado que o ondansetrom passa para o leite de animais lactantes (ratos). É, portanto, recomendado que as mulheres sob terapêutica com ondansetrom não amamentem os seus bebés.

Fertilidade

Zofran não tem efeitos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zofran sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis estão classificados por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), Muito raros ($< 1/10.000$) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos muito frequentes, frequentes e pouco frequentes foram geralmente determinados a partir de informação de ensaios clínicos. A incidência no placebo foi tida em consideração. Os efeitos indesejáveis raros e muito raros foram geralmente determinados a partir de notificações espontâneas, pós-comercialização.

As seguintes frequências estão estimadas para as doses de ondansetrom padrão recomendadas. Os perfis de acontecimentos adversos em crianças e adolescentes foram comparáveis aos observados em adultos.

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias.

Pouco frequentes: Convulsões, distúrbios no movimento (incluindo reações extrapiramidais, tais como reações distónicas, crises oculogíricas e discinésia), foram observados sem evidência definitiva de sequelas clínicas persistentes.

Raros: Tonturas predominantemente durante administração IV rápida.

Afeções oculares

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

Muito raros: Cegueira transitória predominantemente durante administração IV.

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

Cardiopatias

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

Raros: Prolongamento do intervalo QTc (incluindo Torsade de Pointes).

Vasculopatias

Frequentes: Sensação de calor ou rubor.

Pouco frequentes: Hipotensão.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Soluços.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Obstipação.

Afeções hepatoobiliares

Pouco frequentes: Aumentos assintomáticos nos testes da função hepática.

Estes acontecimentos foram observados com maior frequência em doentes em quimioterapia com cisplatina.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: Erupção cutânea tóxica, incluindo necrólise epidérmica tóxica.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Reação no local de administração IV

Reações Adversas de notificações espontâneas e literatura (frequência desconhecida)

As reações adversas que se seguem são o resultado da experiência pós-comercialização com Zofran, através de notificações espontâneas e literatura. Como estas reações foram notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência, que é por sua vez categorizada como desconhecida.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos no MedDRA.

Cardiopatias: Isquémia do Miocárdio (frequência desconhecida) (ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e Sinais

A experiência de sobredosagem com ondansetrom é limitada. Na maioria dos casos, os sintomas foram semelhantes aos já relatados em doentes tratados com as doses recomendadas (ver secção 4.8).

O ondansetrom prolonga o intervalo QT de forma dose-dependente. Recomenda-se a monitorização do ECG em casos de sobredosagem.

População pediátrica

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

Tratamento

Não existe um antídoto específico para o ondansetrom, como tal, em caso de suspeita de sobredosagem, deve ser dada terapêutica sintomática e de suporte apropriada.

Não se recomenda a utilização de ipecacuanha no tratamento da sobredosagem com ondansetrom, pois não é provável que os doentes respondam devido à ação antiemética do ondansetrom.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.7 – Sistema Nervoso Central. Antieméticos e antivertiginosos, código ATC: A04AA01

Mecanismo de ação

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

Os agentes quimioterápicos citostáticos e a radioterapia podem provocar a libertação de 5HT no intestino delgado, iniciando o reflexo do vômito por ativação dos receptores 5HT3 da via aferente vagal. O ondansetrom bloqueia o início deste reflexo.

A ativação da via aferente vagal pode também provocar a libertação de 5HT na área postrema, localizada na base do quarto ventrículo, induzindo a emese por um mecanismo central. Assim, o efeito do ondansetrom no controlo das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e

pela radioterapia é devido, provavelmente, ao antagonismo dos receptores 5HT3 nos neurónios localizados tanto no sistema nervoso central como periférico.

Os mecanismos de ação nas náuseas e vômitos do pós-operatório não são conhecidos mas poderão existir vias comuns com as náuseas e vômitos induzidos pelos citotóxicos.

Efeitos farmacodinâmicos

O ondansetrom não altera as concentrações plasmáticas da prolactina.

Prolongamento do intervalo QT

O efeito do ondansetrom no intervalo QTc foi avaliado num estudo cruzado em dupla ocultação, com aleatorização e controlado por placebo e por positivo (moxifloxacina) realizado em 58 homens e mulheres adultos e saudáveis. As doses de ondansetrom incluíram 8 mg e 32 mg administrados por via intravenosa durante 15 minutos. Na dose máxima avaliada de 32 mg, a diferença média máxima (limite superior do IC de 90%) no QTcF a partir do placebo após a correção do valor inicial foi de 19,6 (21,5) msec. Na dose mínima avaliada de 8 mg, a diferença média máxima (limite superior do IC de 90%) no QTcF a partir do placebo após correção do valor inicial foi de 5,8 (7,8) msec. Neste estudo não existiram determinações do QTcF superiores a 480 msec nem prolongamento do QTcF superior a 60 msec.

Eficácia e Segurança clínicas

Crianças e adolescentes (idade entre 1 mês e 17 anos)

NVIQ

A eficácia do ondansetrom no controlo da emese e náuseas induzidas pela quimioterapia oncológica foi avaliada num ensaio randomizado, em dupla ocultação, em 415 doentes com idades entre 1 e 18 anos (S3AB3006). Nos dias da quimioterapia, os doentes receberam 5 mg/m² de ondansetrom IV e 4 mg de ondansetrom por via oral após 8 a 12 horas, ou 0,45 mg/kg de ondansetrom IV e placebo por via oral após 8 a 12 horas. Após a quimioterapia, ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom em xarope, duas vezes por dia, durante 3 dias. O controlo completo da emese no pior dia da quimioterapia foi de 49% (5 mg/m² IV e 4 mg de ondansetrom por via oral) e 41% (0,45 mg/kg IV e placebo por via oral). Após a quimioterapia, ambos os grupos receberam 4 mg de ondansetrom em xarope, duas vezes por dia durante 3 dias. Não houve diferença na incidência global ou na natureza das reações adversas entre os dois grupos de tratamento.

Um ensaio randomizado com dupla ocultação, controlado com placebo (S3AB4003) em 438 doentes com idades entre os 1 e os 17 anos, demonstrou o controlo completo da emese no pior dia da quimioterapia em:

- 73% dos doentes quando o ondansetrom foi administrado por via intravenosa, na dose de 5 mg/m² IV, juntamente com 2 a 4 mg de dexametasona por via oral
 - 71% dos doentes quando o ondansetrom foi administrado como xarope, na dose de 8 mg, juntamente com 2 a 4 mg de dexametasona por via oral nos dias da quimioterapia.
- Após a quimioterapia, ambos os grupos receberam 4 mg de xarope de ondansetrom, duas vezes por dia, durante 2 dias. Não houve diferença na incidência ou na natureza das reações adversas entre os dois grupos de tratamento.

A eficácia do ondansetrom em 75 crianças com idades entre os 6 e os 48 meses foi investigada num ensaio aberto, não comparativo, de um braço (S3A40320). Todas as crianças receberam três doses de 0,15 mg/kg de ondansetrom IV, administradas 30 minutos antes do início da quimioterapia e, depois, 4 e 8 horas após a primeira dose. O controlo completo da emese foi alcançado em 56% dos doentes.

Outro estudo aberto, não comparativo, de um braço (S3A239) investigou a eficácia de uma dose de 0,15 mg/kg de ondansetrom IV, seguida de duas doses de 4 mg de ondansetrom oral para crianças com idades <12 anos e 8 mg para crianças com idades ≥ 12 anos (número total de crianças n = 28). O controlo completo da emese foi alcançado em 42% dos doentes.

NVPO

A eficácia de uma dose única de ondansetrom na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório foi investigada num estudo randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 670 crianças de 1 a 24 meses (idade pós-concetual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Os indivíduos incluídos estavam agendados para serem submetidos a uma cirurgia eletiva sob anestesia geral e tinham um estatuto ASA ≤ III. Uma dose única de 0,1 mg/kg de ondansetrom foi administrada cinco minutos após a indução da anestesia. A proporção de indivíduos que tiveram pelo menos um episódio emético durante o período de avaliação de 24 horas (ITT) foi maior para os doentes que receberam placebo do que para aqueles que receberam ondansetrom (28% vs 11%, p <0,0001).

Quatro estudos com dupla ocultação, controlados por placebo, foram realizados em 1469 doentes do género masculino e do género feminino (com idades entre os 2 e os 12 anos) submetidos a anestesia geral. Os doentes foram aleatoriamente submetidos a doses únicas de ondansetrom IV (0,1 mg/ kg para doentes pediátricos pesando 40 kg ou menos, 4 mg para doentes pediátricos pesando mais de 40 kg; número de doentes = 735) ou a placebo (número de doentes = 734). O fármaco do estudo foi administrado durante pelo menos 30 segundos, imediatamente antes ou após a indução da anestesia. O ondansetrom foi significativamente mais eficaz que o placebo na prevenção de náuseas e vômitos. Os resultados destes estudos estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Prevenção e tratamento de NVPO em doentes pediátricos - Resposta ao tratamento durante 24 horas

Estudo	Objetivo	Ondansetrom (%)	Placebo (%)	valor de p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	sem náuseas	64	51	0,004
S3GT11	sem emese	60	47	0,004

CR = sem episódios de emese, resgate ou descontinuação

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do ondansetrom não são alteradas em doses repetidas.

Absorção

Após administração oral, o ondansetrom sofre absorção passiva e completa pelo trato gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas aproximadamente 1,5 horas após administração. Para doses superiores a 8 mg, o aumento na exposição sistémica ao ondansetrom é maior que proporcional à dose; isto pode refletir uma diminuição no metabolismo de primeira passagem em doses orais mais elevadas.

A biodisponibilidade média em indivíduos saudáveis do género masculino, após a administração de um único comprimido de 8 mg, é de aproximadamente 55 a 60%. A biodisponibilidade é ligeiramente aumentada pela presença de alimentos, mas não é alterada pelos antiácidos.

Distribuição

O ondansetrom não está altamente ligado às proteínas (70 a 76%).

A distribuição do ondansetrom após administração oral, IM ou IV em adultos é semelhante a um volume de distribuição, no estado de equilíbrio, de cerca de 140 L.

Biotransformação

O ondansetrom é eliminado da circulação sistémica predominantemente por metabolização hepática, através de múltiplas vias enzimáticas. A ausência da enzima CYP2D6 (polimorfismo da debrisoquina) não tem efeito na farmacocinética do ondansetrom.

Eliminação

O ondansetrom é eliminado da circulação sistémica predominantemente por metabolização hepática. Menos de 5% da dose absorvida é excretada na urina na forma inalterada.

A distribuição do ondansetrom após administração oral, IM ou IV é semelhante a uma semivida de eliminação terminal de cerca de 3 horas.

Populações especiais

- Género

Foram demonstradas diferenças na distribuição do ondansetrom relacionadas com o género, com as mulheres a terem uma maior taxa e extensão de absorção após administração oral, e menor depuração sistémica e volume de distribuição (ajustado ao peso).

- Crianças e Adolescentes (idade entre 1 mês e os 17 anos)

Em doentes pediátricos com idades entre 1 e os 4 meses ($n=19$) submetidos a cirurgia, a depuração normalizada para o peso foi de aproximadamente 30% mais lenta do que em doentes com idades entre os 5 e os 24 meses ($n = 22$), mas comparável à de doentes com idades entre os 3 e os 12 anos. A semivida na população de doentes entre os 1 e os 4 meses foi reportada em média 6,7 horas comparada com as 2,9 horas para doentes na faixa etária dos 5 aos 24 meses e dos 3 aos 12 anos de idade. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos na população de doentes de 1 aos 4 meses podem ser explicadas em parte pela elevada percentagem de água corporal total nos recém-nascidos e nos lactentes e pelo elevado volume de distribuição para fármacos solúveis em água como o ondansetrom.

Em doentes pediátricos com idades entre os 3 e os 12 anos, submetidos a cirurgia eletiva com anestesia geral, os valores absolutos quer da depuração quer do volume de distribuição do ondansetrom foram reduzidos, em comparação com os valores em doentes adultos. Ambos os parâmetros aumentaram de forma linear com o peso e, por volta dos 12 anos de idade, os valores foram semelhantes aos dos adultos jovens. Quando os valores da depuração e do volume de distribuição foram normalizados pelo peso corporal, os valores para estes parâmetros foram semelhantes entre as populações de diferentes grupos etários. O uso de doses baseadas no peso compensa as alterações relacionadas com a idade e é efetivo na normalização da exposição sistémica em doentes pediátricos.

A análise farmacocinética populacional foi realizada em 428 indivíduos (doentes com cancro, doentes de cirurgia e voluntários saudáveis) com idades entre 1 mês e os 44 anos após a administração IV de ondansetrom. Com base nesta análise, a exposição sistémica (AUC) do ondansetrom, após administração oral ou IV, em crianças e adolescentes, foi comparável à dos adultos, com exceção de crianças com idades entre 1 a 4 meses. O volume de distribuição foi relacionado com a idade e foi menor nos adultos do que em lactentes e crianças. A depuração foi relacionada com o peso mas não com a idade, com exceção de lactentes com idades entre 1 a 4 meses. É difícil concluir se houve uma redução adicional na depuração relacionada com a idade em lactentes de 1 a 4 meses ou se simplesmente houve uma variabilidade inerente devido ao baixo número de indivíduos estudados neste grupo etário. Uma vez que doentes com menos de 6 meses de idade só irão receber uma dose única para NVPO, uma diminuição da depuração não é suscetível de ser clinicamente relevante.

- Idosos

Estudos de fase I iniciais em voluntários idosos saudáveis demonstraram uma ligeira diminuição na depuração e um aumento da semivida do ondansetrom, relacionado com a idade. Contudo, a variabilidade inter-individual alargada resultou numa considerável sobreposição dos parâmetros farmacocinéticos entre indivíduos mais novos (< 65 anos de idade) e indivíduos idosos (\geq 65 anos de idade) e não existiram diferenças globais na segurança e eficácia observadas entre os doentes mais novos e idosos com cancro envolvidos nos ensaios clínicos de NVIQ, que suportem uma recomendação com diferente dosagem para o idoso.

Com base em concentrações plasmáticas de ondansetrom e modelos de exposição-resposta mais recentes, prevê-se um efeito superior no QTccF nos doentes com \geq 75 anos de idade comparativamente a adultos jovens. Encontra-se indicada informação específica de dosagem intravenosa para doentes com mais de 65 anos de idade e com mais de 75 anos de idade (ver secção 4.2, NVIQ e NVIR em idosos).

- Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal moderada (depuração da creatinina 15-60 ml/min), tanto a depuração sistémica como o volume de distribuição estão diminuídos após administração IV do ondansetrom, resultando num ligeiro, mas clinicamente insignificante, aumento da semivida de eliminação (5,4 horas). Um estudo em doentes com compromisso renal grave sujeitos a hemodiálise regular (estudados entre as diáses), demonstrou que a farmacocinética do ondansetrom permanece essencialmente inalterada após a administração IV.

- Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático grave a depuração sistémica do ondansetrom está significativamente diminuída, com prolongamento da semivida de eliminação (15-32 horas) e uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100% devido ao metabolismo pré-sistémico reduzido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A informação não-clínica disponível, baseada em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade, potencial carcinogénico e de toxicidade reprodutiva, não revela riscos especiais para o Homem.

Um estudo em canais iónicos cardíacos clonados humanos mostrou que o ondansetrom, a concentrações clinicamente relevantes, tem potencial para afetar a repolarização cardíaca por bloqueio dos canais de potássio hERG. Num estudo do intervalo QT em voluntários humanos observou-se prolongamento do intervalo QT dependente da dose (ver secção 5.1).

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, fêmeas grávidas receberam doses orais de ondansetrom de até 15 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, respetivamente, durante o período de organogénesis. Com a exceção de uma ligeira diminuição no ganho de peso corporal materno nas coelhas, não houve efeitos significativos do ondansetrom nas fêmeas gestantes ou no desenvolvimento da descendência. Nas doses de 15 mg/kg/dia em ratos fêmea e de 30 mg/kg/dia em coelhos fêmea, a dose materna foi de aproximadamente 6 e 24 vezes a dose humana oral máxima recomendada de 24 mg/dia, com base na área de superfície corporal, respetivamente. Num estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal, ratos fêmea grávidas receberam doses orais de ondansetrom de até 15 mg/kg/dia a partir do dia 17 da gravidez até à primeira ninhada no dia 21. Com a exceção de uma ligeira diminuição no ganho de peso corporal materno esperado, não houve efeitos nos ratos fêmea grávidas nem no desenvolvimento pré e pós-natal da sua descendência., incluindo no desempenho reprodutivo da geração de acasalamento F1. Na dose de 15 mg/kg/dia em ratos, a dose materna foi de aproximadamente 6 vezes a dose humana oral máxima recomendada em adultos de 24 mg/kg/dia com base na área de superfície corporal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico anidro [E330]
Citrato de sódio di-hidratado
Benzoato de sódio [E211]
Solução de sorbitol 70%[420]
Aroma de morango (contém etanol)
Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após abertura: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar em posição vertical.

Não refrigerar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar contendo 50 ml de xarope.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões, n.º 5
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal

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

Nº de registo: 2504280 – 50 ml xarope, 0,8 mg/ml, frasco de vidro âmbar.

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

Data da primeira autorização: 30 de abril de 1997

Data da última renovação: 20 de maio de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO