

Comunicado aos Profissionais de Saúde

ZOFRAN (Ondansetrona) pode causar prolongamento de intervalo QT dose-dependente

Indicação Terapêutica:

A dose intravenosa diária de 32 mg de Zofran (ondansetrona) não é mais recomendada e, portanto, não deve ser mais utilizada.

Resultados de um estudo recentemente concluído demonstraram que Zofran causa um prolongamento, dose-dependente, do intervalo QT corrigido (QTc). O prolongamento do intervalo QTc pode resultar em *Torsade de Pointes (TdP)*, uma anormalidade no ritmo cardíaco que pode, potencialmente, resultar em ameaça à vida.

Na dose mais alta testada (32 mg IV por mais de 15 minutos), a média máxima de prolongamento do intervalo QTc foi de aproximadamente 20 milissegundos. Este nível de prolongamento sugere que esta dose pode resultar em um grau clinicamente significativo de prolongamento do intervalo QT em determinado grupo de pacientes.

Na menor dose testada (8 mg IV por mais de 15 minutos), a média máxima de prolongamento de QTc foi de aproximadamente 6 milissegundos, o que está geralmente associado a um menor risco de pró-arritmia. Mesmo com as diferenças nos níveis de prolongamento de QT entre as doses testadas neste estudo, casos de prolongamento de intervalo QT e *Torsade de Pointes* têm sido notificados no período pós-comercialização em pacientes utilizando ondansetrona em baixas e altas doses.

Recomendações da GlaxoSmithKline aos profissionais de saúde:

- O prolongamento do intervalo QTc observado neste estudo seguido da administração de 32 mg de Zofran por via intravenosa sugere um potencial para risco de arritmia cardíaca aumentado. Portanto, a dose de 32 mg por via intravenosa não é mais recomendada e não deve ser mais utilizada.
- Para a prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ) como resultado de quimioterapia moderada ou altamente emetogênica em adultos, ZOFRAN injetável ainda poderá ser utilizado, conforme orientações da bula local, para todas as posologias, com exceção de doses acima de **16mg IV** em infusão por mais de 15 minutos.

- Para a prevenção de NIVQ em adultos, a apresentação Zofran comprimidos poderá continuar sendo utilizada conforme orientações descritas na bula local dos medicamentos.
- Doses maiores que 8 mg (até no máximo 16 mg) de ondansetrona por via intravenosa devem continuar sendo infundidas por período superior a 15 minutos.
- Não houve mudanças para as doses recomendadas de ZOFRAN injetável e comprimidos para o controle da NVIQ em pacientes pediátricos e profilaxia/tratamento de náusea e vômito no pós – operatório (NVPO) em adultos e crianças.
- Ondansetrona prolonga o interval QT de uma forma dose-dependente. Adicionalmente, casos de *Torsade de Pointes* ocorridos durante a fase pós-comercialização de Zofran têm sido notificados . Ondansetrona deve ser evitada em pacientes com síndrome congênita de QT longo. Ondansetrona deve ser administrada com cautela em pacientes que apresentam ou podem desenvolver prolongamento de QTc, incluindo pacientes com alterações de eletrólitos, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou pacientes em uso de outros produtos medicinais que podem acarretar em prolongamento do intervalo QT ou alteração de eletrólitos. Hipocalcemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrona.
- Esta carta não é uma apresentação abrangente do risco de Zofran. Para mais informações, a bula atualizada do medicamento deverá ser consultada.

Ações que estão sendo tomadas pela GSK

A GlaxoSmithKline está atualizando a bula local do medicamento com as novas orientações para o uso de Zofran.

Os resultados destes estudos estão sendo fornecidos às Agências Regulatórias assim como um manuscrito descrevendo os resultados do estudo está em fase de confecção.

A empresa continua consultando globalmente as Agências Regulatórias para coordenar e refletir a comunicação destas importantes alterações nas bulas locais do medicamento.

Ações a serem tomadas pelos Profissionais de Saúde/ Investigadores

- Avaliem seus pacientes de acordo com os fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, tais como *Torsade de Pointes*, antes da prescrição de Zofran.
- Compartilhe esta informação com os profissionais de saúde aplicáveis que estejam sob sua supervisão.
- Reporte qualquer suspeita de evento adverso relacionado ao medicamento Zofran® (ondansetrona), assim como com qualquer outro medicamento GSK, de imediato ao Serviço de Farmacovigilância da GSK e/ou diretamente para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Informações de suporte:

ZOFRAN (cloridrato de ondansetrona) é um antagonista 5-HT₃ registrado para o uso na prevenção de NVIQ e NVPO. O risco de prolongamento do intervalo QTc e arritmia cardíaca, incluindo *Torsade de Pointes* estão incluídos na bula de ZOFRAN. Entretanto, o grau preciso de prolongamento do intervalo QTc para ZOFRAN, utilizando metodologias atualmente aceitas, não havia sido previamente estabelecido.

O efeito de ZOFRAN no intervalo QTc foi avaliado em um estudo cego, randomizado, placebo e positivo (moxifloxacino) controlado, cruzado em 58 adultos saudáveis (homens e mulheres), que receberam doses de 8 mg e 32 mg infundidas por mais de 15 minutos. Seguindo a infusão de ZOFRAN IV, a média máxima (superior do IC 95% unilateral) das diferenças de QTcF, após subtrair o valor basal e placebo, para a dose de 8 mg, foi de 5.84 (7.76) milissegundos. Seguindo a dose de 32 mg, o aumento médio (superior do IC 95% unilateral) no intervalo QTcF foi de 19.57 (21.49) milissegundos e a ligação superior permaneceu > 10 milissegundos durante as duas horas que seguiram os 15 minutos de infusão. Neste estudo, não houve medidas de QTc maiores que 480 milissegundos assim como não houve aumentos em QTc maiores que 60 milissegundos. Nenhuma alteração significativa foi visualizada nas medidas dos intervalos PR e QRS.

Utilizando uma abordagem pré-especificada para extrapolar as observações deste estudo, é possível predizer o efeito de outras doses de ZOFRAN na média máxima (superior do IC 95% unilateral) das diferenças QTcF após subtrair o valor basal e placebo. A dose intravenosa de 16 mg IV por mais de 15 minutos é previstas de ser associada com prolongamento de QTcF de 9.1 (11.2)



milissegundos. É previsto que as diversas dosagens orais e formulações tenham um efeito menor que 10 milissegundos no prolongamento de QTcF.

Para informações adicionais e ou contato com o Serviço de Farmacovigilância, por favor utilize o SAC GSK 0800-7012233.

Atenciosamente,

Gerente Médico GSK Brasil

Marcio F. Penha
Gerente Médico
CPF: 072.490.247-36
CRM: 52.749.73-7