

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zofran 2 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ondansetroni hydrochloridum dihydricum 2,50 mg, což odpovídá ondansetronum 2 mg, v 1 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok  
Čirá bezbarvá tekutina bez mechanických nečistot.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Dospělí pacienti:*

Zofran je indikován k léčbě nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií a radioterapií. Dále je indikován k prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení.

*Pediatrická populace:*

Zofran je indikován k léčbě nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií u dětí starších šesti měsíců a k prevenci a léčbě pooperační nauzey nebo zvracení u dětí starších než 1 měsíc.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zofran je rovněž dostupný v perorální lékové formě. Dávkování je proto flexibilní.

Dávkování:

##### 1. *Nevolnost a zvracení navozené chemoterapií a radioterapií (CINV a RINV)*

Intenzita nevolnosti a zvracení při léčbě nádorových onemocnění se mění v závislosti na druhu a dávkce použitých cytostatik a jejich kombinaci, případně v závislosti na použité radioterapii.

Dávkování u dospělých

Způsob podání ondansetronu i dávkování jsou flexibilní – dávky se pohybují v rozmezí 8-32 mg za den, způsob jejich stanovení je uveden níže.

*Emetogenní chemoterapie a radioterapie:*

U většiny pacientů podstupujících emetogenní chemoterapii nebo radioterapii má být podán Zofran v dávkce 8 mg pomalou intravenózní injekcí (po dobu nejméně 30 sekund) nebo intramuskulární injekcí bezprostředně před léčbou. Následuje perorální podávání dávky 8 mg každých 12 hodin.

Aby se zabránilo opožděnému nebo prodlouženému zvracení po prvních 24 hodinách, pokračuje se v perorálním podávání přípravku Zofran po dobu 5 dní po léčbě.

Ondansetron lze podat jako jednotlivou intravenózní nebo intramuskulární 8mg dávku bezprostředně před chemoterapií.

#### *Vysoce emetogenní chemoterapie:*

Pro zvládnutí vysoce emetogenní chemoterapie se může použít maximální dávka ondansetronu 16 mg podaná infuzí během 15 minut. Dávky vyšší než 8 mg, do maximální dávky 16 mg ondansetronu, lze podat pouze intravenózní infuzí naředěné v 50 až 100 ml roztoku chloridu sodného 0,9 % nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku; doba infuze nesmí být kratší než 15 minut. Jednotlivá dávka vyšší než 16 mg se podat nesmí (viz bod 4.4).

Dávku 8 mg ondansetronu nebo nižší lze podat intramuskulárně nebo pomalou intravenózní infuzí (po dobu nejméně 30 sekund).

Počáteční dávku ondansetronu mohou následovat další dvě intravenózně nebo intramuskulárně podané 8mg dávky s odstupem 2 až 4 hodiny nebo kontinuální infuze v dávce 1 mg/hodinu až po dobu 24 hodin.

Účinek ondansetronu u vysoce emetogenní léčby může být zvýšen přidáním jednotlivé dávky 20 mg sodné soli dexamethasonfosfátu podané intravenózně před chemoterapií.

Aby se zabránilo opožděnému zvracení po prvních 24 hodinách, doporučuje se pokračovat v perorální léčbě.

#### Pediatrická populace

*Léčba nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií (CINV) u dětí ve věku od 6 měsíců a u dospívajících:*

Dávka se při této indikaci vypočítává podle velikosti tělesného povrchu (BSA) nebo podle tělesné hmotnosti – viz níže. V pediatrických klinických studiích byl ondansetron po nařazení v 25 až 50 ml roztoku chloridu sodného 0,9 % nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) podáván formou intravenózní infuze trvající nejméně 15 minut. Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním vypočteným dle BSA (viz body 4.4 a 5.1).

Injekční roztok Zofran je zapotřebí naředit 5% roztokem dextrosy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného nebo jiným kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6) a podávat intravenózní infuzí trvající nejméně 15 minut.

K dispozici nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se užití ondansetronu v indikaci prevence opožděné nebo dlouhodobé CINV. K dispozici též nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se užití přípravku Zofran u dětí v indikaci léčby nevolnosti a zvracení způsobených radioterapií.

#### *Dávkování vypočtené podle velikosti tělesného povrchu:*

Ondansetron se podává intravenózně v jednorázové dávce 5 mg/m<sup>2</sup> bezprostředně před chemoterapií. Jednotlivá intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

S podáváním perorální dávky se může začít po 12 hodinách a v perorálním podávání lze pokračovat po dobu až 5 dní (viz Tabulka 1). Celková dávka podaná během 24 hodin (podávaná v oddělených dávkách) nesmí překročit velikost dávky pro dospělé 32 mg.

**Tabulka 1: Dávkování vypočtené podle velikosti tělesného povrchu při chemoterapii u dětí ve věku od 6 měsíců a u dospívajících**

BSA	Den 1 <sup>(a,b)</sup>	Dny 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg perorálně za 12 hodin	2 mg perorálně vždy po 12 hodinách
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus	4 mg perorálně vždy po 12 hodinách

	4 mg perorálně za 12 hodin	
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo 8 mg i.v. plus 8 mg perorálně za 12 hodin	8 mg perorálně vždy po 12 hodinách

(a) Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

(b) Celková dávka podaná během 24 hodin nesmí překročit velikost dávky pro dospělé 32 mg.

*Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti:*

Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním vypočteným dle BSA (viz body 4.4 a 5.1).

Ondansetron se podává bezprostředně před chemoterapií v jednorázové intravenózní dávce 0,15 mg/kg. Jednotlivá intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg. Další dvě intravenózní dávky mohou být podány ve 4hodinových intervalech.

S podáváním perorální dávky se může začít po 12 hodinách a v perorálním podávání lze pokračovat po dobu až 5 dní (viz Tabulka 2).

Celková dávka za 24 hodin (podaná v oddělených dávkách) nesmí překročit velikost dávky pro dospělé 32 mg.

**Tabulka 2: Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti při chemoterapii u dětí starších než 6 měsíců a u dospívajících**

Tělesná hmotnost	Den 1 <sup>(a,b)</sup>	Dny 2-6 <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	Až 3 dávky velikosti 0,15 mg/kg po 4 hodinách	2 mg perorálně vždy po 12 hodinách
> 10 kg	Až 3 dávky velikosti 0,15 mg/kg po 4 hodinách	4 mg perorálně vždy po 12 hodinách

(a) Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

(b) Celková dávka za 24 hodin nesmí překročit velikost dávky pro dospělé 32 mg.

*CINV*

Pokud je dávka vypočtena na základě tělesné hmotnosti (mg/kg) a jsou podány 3 dávky ve čtyřhodinových intervalech, je výsledná celková denní dávka vyšší než při podání jednorázové dávky 5 mg/m<sup>2</sup>, po které následuje perorální podávání. Porovnání účinnosti těchto dvou dávkovacích režimů nebylo hodnoceno v rámci klinických studií. Porovnání údajů mezi studiemi naznačuje podobnou účinnost obou režimů (viz bod 5.1).

*Starší pacienti*

Pacienti starší než 65 let snášejí přípravek Zofran dobře.

Perorální lékové formy

U perorálního podávání není potřeba měnit dávkování ani interval podávání.

Intravenózní léková forma

U pacientů ve věku 65 let a starších je nutno všechny intravenózní dávky naředit v 50-100 ml roztoku chloridu sodného 0,9 % nebo jiného kompatibilního roztoku a podávat v infuzi v průběhu nejméně 15 minut a je-li nutno je opakovat, musí být interval mezi jednotlivými podáními alespoň 4 hodiny.

U pacientů ve věku 65 až 74 let může být úvodní intravenózní dávka ondansetronu 8 mg nebo 16 mg podávaná v infuzi po dobu 15 minut následována 2 dávkami po 8 mg podávanými v infuzi po dobu 15 minut a s odstupem alespoň 4 hodiny.

U pacientů ve věku 75 let a starších nesmí úvodní intravenózní dávka přípravku Zofran překročit 8 mg podávaných v infuzi v průběhu nejméně 15 minut. Po úvodní 8mg dávce mohou následovat další dvě 8mg intravenózní dávky podané ve formě intravenózní infuze v průběhu nejméně 15 minut s odstupem nejméně čtyř hodin (viz bod 5.2).

#### *Dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin*

Není třeba jakkoliv měnit dávkování, interval ani způsob podávání.

#### *Dávkování u nemocných s poruchou funkce jater*

U osob s poruchou funkce jater je clearance přípravku Zofran značně snížena a sérový poločas je výrazně prodloužen. U těchto nemocných by celková denní dávka neměla překročit 8 mg. Z tohoto důvodu se doporučuje parenterální nebo perorální podání.

#### *Dávkování u nemocných s poruchou debrisochin-sparteínového metabolismu*

U osob s poruchou metabolismu debrisochin-sparteínu není poločas eliminace ondansetronu ovlivněn. Metabolismus se u těchto pacientů neliší od běžné populace ani po opakovaných dávkách ondansetronu. Proto těmto pacientům není třeba dávkování upravovat.

## **2. Pooperační nevolnost a zvracení (PONV)**

### Dospělí

Aby se předešlo pooperační nevolnosti a zvracení, může se Zofran podat perorálně nebo intravenózně nebo intramuskulární injekcí.

Zofran může být podán jednorázově v dávce 4 mg intramuskulární nebo pomalou intravenózní injekcí při úvodu do anestezie.

K léčbě pooperační nevolnosti a zvracení se doporučuje jednorázové podání dávky 4 mg intramuskulární nebo pomalou intravenózní injekcí.

### Pediatrická populace

#### *Dávkování u dětí starších než 1 měsíc a u dospívajících*

K prevenci pooperační nevolnosti a zvracení při chirurgickém zákroku v celkové anestezii se dětem podává jednotlivá dávka o velikosti 0,1 mg/kg ve formě pomalé nitrožilní injekce (po dobu nejméně 30 sekund) do maximální dávky 4 mg buď před anestézií, v jejím průběhu nebo po uvedení do anestezie.

K léčbě pooperační nevolnosti a zvracení po chirurgickém zákroku v celkové anestezii se dětem podává jednotlivá dávka o velikosti 0,1 mg/kg ve formě pomalé nitrožilní injekce (po dobu nejméně 30 sekund) do maximální dávky 4 mg.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání ondansetronu v indikaci léčby pooperační nevolnosti a zvracení u dětí do 2 let věku.

#### *Dávkování u starších nemocných*

S použitím přípravku Zofran v prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení u starších nemocných je pouze omezená zkušenost. Zofran dobře snášejí pacienti starší než 65 let léčení chemoterapií.

#### *Dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin*

Není třeba jakkoliv měnit dávkování, interval ani způsob podávání.

#### *Dávkování u nemocných s poruchou funkce jater*

U osob s poruchou funkce jater je clearance přípravku Zofran značně snížena a sérový poločas je výrazně prodloužen. U těchto nemocných by celková denní dávka neměla překročit 8 mg. Z tohoto důvodu se doporučuje parenterální nebo perorální podání.

#### *Dávkování u nemocných s poruchou debrisochin-sparteínového metabolismu*

U osob s poruchou metabolismu debrisochin-sparteínu není poločas eliminace ondansetronu ovlivněn. Metabolismus se u těchto pacientů neliší od běžné populace ani po opakovaných dávkách ondansetronu. Proto těmto pacientům není třeba dávkování upravovat.

## **4.3 Kontraindikace**

Současné podávání s apomorfinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů se známou přecitlivělostí na selektivní antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptorů byla popsána reakce přecitlivělosti i na přípravek Zofran. Respirační příznaky se léčí symptomaticky a měla by jim být věnována zvláštní pozornost, neboť se může jednat o předzvěst hypersenzitivních reakcí.

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce (viz bod 5.1). Kromě toho byly v průběhu postmarketingového sledování u pacientů, kterým byl podáván ondansetron, hlášeny arytmie typu Torsade de Pointes. Je třeba se vyhnout podávání ondansetronu pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT. Opatrnosti je zapotřebí při podávání ondansetronu pacientům, kteří mají nebo u kterých může dojít k prodloužení QTc, včetně pacientů s elektrolytovými abnormalitami, měštnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi nebo pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu nebo elektrolytové abnormality.

U pacientů léčených ondansetronem byly hlášeny případy ischemie myokardu. U některých pacientů, zejména v případě intravenózního podání, se příznaky objevily bezprostředně po podání ondansetronu. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky ischemie myokardu.

Hypokalemie a hypomagnesemie mají být upraveny před zahájením podávání ondansetronu.

V rámci postmarketingového sledování byly při současném podávání ondansetronu s jinými serotonergními léčivými [včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a noradrenalinových inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SNRI)] hlášeny případy pacientů se serotoninovým syndromem (včetně narušeného vědomí, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit). Pokud je současné podávání ondansetronu a jiných serotonergních léčiv klinicky nezbytné, doporučuje se pacienta odpovídajícím způsobem sledovat.

Je prokázáno, že ondansetron prodlužuje dobu pasáže tlustým střevem. Po podání přípravku Zofran musí být pacienti se známkami subakutní střevní obstrukce monitorováni.

U pacientů, u kterých se provádí chirurgický výkon v adenotonzilární oblasti dutiny ústní a v této souvislosti je jim podáván ondansetron, aby se zabránilo výskytu nauzey a zvracení během chirurgického výkonu, je třeba mít na paměti, že při léčbě ondansetronem může dojít k maskování okultního krvácení. Proto je zapotřebí tyto pacienty po podání ondansetronu pečlivě sledovat.

##### Pediatrická populace:

U pediatrických pacientů užívajících ondansetron s hepatotoxickou chemoterapií musí být pečlivě sledovány jaterní funkce.

##### CINV

Je-li dávka počítána v mg/kg a jsou podány 3 dávky v 4hodinových intervalech, bude celková denní dávka vyšší oproti podání jedné dávky 5 mg/m<sup>2</sup> následované perorálními dávkami. Srovnání účinnosti těchto dvou odlišných dávkovacích režimů nebylo hodnoceno v klinických studiích. Srovnání mezi studii ukazuje na podobnou účinnost obou režimů (viz bod 5.1).

##### Přípravek Zofran obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud se však k naředění přípravku Zofran před podáním použije izotonický infuzní roztok chloridu sodného, je třeba vzít v úvahu obsah sodíku v tomto fyziologickém roztoku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebylo prokázáno, že by ondansetron stimuloval nebo inhiboval metabolismus ostatních látek běžně s ním podávaných. Specifické studie prokázaly, že nedochází k interakcím ondansetronu s alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanilem, tramadolem, morfinem, lidokainem, thiopentalem ani propofolem.

Ondansetron je metabolizován enzymy CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2 jaterního cytochromu P-450. Vzhledem k tomu, že se na metabolismu ondansetronu podílí více enzymů, je inhibice nebo redukce jednoho z enzymů (např. při vrozeném deficitu CYP2D6) kompenzována dalšími enzymy, a nemělo by tak docházet k významnějším změnám celkové clearance ondansetronu ani k nutnosti měnit dávkování.

Užívání přípravku Zofran s léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, může vést k jeho dalšímu prodloužení. Současné užívání ondansetronu s kardiotoxickými léčivými látkami (např. antracykliny (jako doxorubicin a daunorubicin) nebo monoklonálními protilátkami (jako trastuzumab)), antibiotiky/antimykotiky (jako erythromycin nebo ketokonazol), antiarytmiky (jako amiodaron) a betablokátry (jako atenolol nebo timolol) může zvýšit riziko arytmií (viz bod 4.4).

Vyskytla se postmarketingová hlášení popisující pacienty se serotoninovým syndromem (včetně narušeného vědomí, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit), který se objevil po současném užití ondansetronu a jiných serotonergních léčivých látek (včetně SSRI a SNRI) (viz bod 4.4).

#### *Apomorfín:*

Současné podávání s apomorfinem je kontraindikováno. Tato kontraindikace je založena na ohlášených případech těžké hypotenze a ztráty vědomí při současném podávání ondansetronu a apomorfin-hydrochloridu.

#### *Fenytoin, karbamazepin a rifampicin:*

U pacientů léčených silnými induktory CYP3A4 (jako jsou např. fenytoin, karbamazepin a rifampicin) byla clearance ondansetronu po perorálním podání zvýšena a koncentrace v krvi snížena.

#### *Tramadol:*

Údaje vycházející z malé studie naznačují, že ondansetron může snižovat analgetický účinek tramadolu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Bezpečnost podávání ondansetronu v období těhotenství nebyla prokázána. Na základě zkušeností z epidemiologických studií u lidí existuje u ondansetronu podezření, že při podání během prvního trimestru těhotenství způsobuje malformace orofaciální oblasti. V jedné kohortové studii zahrnující 1,8 milionu těhotenství bylo použití ondansetronu v prvním trimestru spojováno se zvýšeným rizikem rozštěpu v oblasti dutiny ústní (3 dodatečné případy na 10 000 léčených žen; upravené relativní riziko, 1,24, (95% CI 1,03–1,48)). Dostupné epidemiologické studie týkající se srdečních malformací vykazují sporné výsledky. Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky.

Ondansetron se během prvního trimestru těhotenství nemá podávat.

### *Ženy a muži s reprodukčním potenciálem*

Před zahájením léčby přípravkem Zofran má být vyloučeno těhotenství. Je třeba, aby ženy ve fertilním věku zvážily použití antikoncepce.

### *Antikoncepce*

Ženy s reprodukčním potenciálem mají být poučeny, že přípravek Zofran může poškodit vývoj plodu. Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku, mají během léčby přípravkem Zofran a ještě dva dny po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (metoda s hodnotou selhání nižší než 1 %).

### Kojení

Není známo, zda se ondansetron vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádná data o účincích ondansetronu na kojené dítě nebo o účincích ondansetronu na produkci mateřského mléka.

Nicméně dostupné údaje u zvířat (potkanů) prokázaly vylučování ondansetronu do mléka. Proto má být kojení během léčby přerušeno.

### Fertilita

Zofran nemá žádný vliv na plodnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Ondansetron nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky seřazené dle systémově-orgánové klasifikace a frekvence jsou uvedeny níže.

Frekvence nežádoucích účinků je následující:

Velmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ , vzácné  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ , velmi vzácné  $< 1/10\ 000$ , není známo (z dostupných údajů nelze určit). Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky vycházejí zejména z údajů klinických studií. Nežádoucí účinky s frekvencí vzácné, velmi vzácné a není známo byly většinou zaznamenány v rámci postmarketingového hlášení.

Uvedené frekvence jsou stanoveny pro standardní doporučené dávky ondansetronu.

### **Poruchy imunitního systému**

Vzácné: časné reakce přecitlivělosti (někdy závažné), včetně anafylaxe.

### **Poruchy nervového systému**

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: křeče, poruchy hybnosti (včetně extrapyramidových příznaků jako dystonická reakce, okulogyrická krize a dyskineze)<sup>(1)</sup>.

Vzácné: závratě po rychlém intravenózním podání, kterým se ve většině případů dá zamezit prodloužením času podání.

### **Oční poruchy**

Vzácné: přechodné poruchy zraku (např. rozmazané vidění), zejména po i.v. podání.

Velmi vzácné: přechodná slepota zejména během intravenózního podání<sup>(2)</sup>.

### **Srdeční poruchy**

Méně časté: arytmie, bolest na hrudi s depresí nebo bez deprese úseku ST, bradykardie.

Vzácné: prodloužení QTc intervalu (včetně arytmií typu Torsade de Pointes).

Není známo: ischemie myokardu (viz bod 4.4).

### **Cévní poruchy**

Časté: pocit tepla nebo zrudnutí.

Méně časté: hypotenze.

### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté: škytavka.

### **Gastrointestinální poruchy**

Časté: zácpa.

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Méně časté: bezpříznakové zvýšení hodnot jaterních enzymů<sup>(3)</sup>.

## Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: toxická kožní erupce, včetně toxické epidermální nekrolýzy.

## Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: lokální reakce při intravenózním podání.

- (1) Bez zjevných trvalých následků
- (2) Ve většině hlášených případů došlo k vymizení přechodné slepoty během 20 minut. Většina pacientů užívala cytostatika, včetně cisplatiny. Některé případy byly hlášeny jako přechodná slepota korového původu.
- (3) Tyto případy byly často pozorovány u pacientů léčených chemoterapeutickými režimy s cisplatinou.

## Pediatrická populace

Míra výskytu nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byla podobná míře výskytu nežádoucích účinků u dospělých pacientů.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### *Příznaky předávkování*

S předávkováním ondansetronem je málo zkušeností. Ve většině případů byly příznaky předávkování podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při užívání doporučených dávek (viz bod 4.8). Projevy předávkování, které byly zaznamenány, zahrnují zrakové obtíže, těžkou zácpu, hypotenzi a vazovagální epizody s přechodným AV blokem II. stupně.

Ondansetron způsobuje prodloužení QT intervalu v závislosti na dávce. V případě předávkování se doporučuje monitorování EKG.

## Pediatrická populace

U kojenců a dětí ve věku 12 měsíců až 2 roky byly po neúmyslném perorálním předávkování ondansetronem (překročené odhadované požití 4 mg/kg) hlášeny příznaky shodné s příznaky serotoninového syndromu.

### *Léčba předávkování*

Protože neexistuje specifické antidotum, má být v případě podezření na předávkování zahájena příslušná symptomatická a podpurná léčba.

Další léčba se doporučuje podle klinického obrazu nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud existuje.

Podávání léčiv s obsahem ipecacuanha k léčbě předávkování ondansetronem se nedoporučuje, neboť není pravděpodobné, že by bylo účinné vzhledem k antiemetickému účinku ondansetronu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetikum, antagonisté serotoninových 5-HT<sub>3</sub> receptorů  
ATC kód: A04AA01.

### Mechanismus účinku

Ondansetron je účinný vysoce selektivní antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorů. Přesný způsob jeho antiemetického působení není znám.

Chemoterapeutika a radioterapie mohou uvolnit v tenkém střevě 5-HT, který podněcuje reflex zvracení aktivací vagových aferentních vláken cestou 5-HT<sub>3</sub> receptorů. Ondansetron blokuje tento reflex.

Aktivace vagových aferentních vláken může uvolnit 5-HT v area postrema uložené na spodině čtvrté komory, a to rovněž může působením centrálního mechanismu podnítit zvracení. Účinek ondansetronu v léčbě nevolnosti a zvracení vyvolaných cytotoxickou chemoterapií a radioterapií je pravděpodobně způsoben antagonismem 5-HT<sub>3</sub> receptorů v neuronech umístěných v periferním i v centrálním nervovém systému.

Mechanismy účinku při pooperační nevolnosti a zvracení nejsou známy, ale mohou být analogické.

Ondansetron neovlivňuje plazmatickou koncentraci prolaktinu.

### **Prodloužení QT intervalu**

Účinek ondansetronu na QTc interval byl hodnocen ve dvojitě zaslepené randomizované placebem a pozitivně (moxifloxacinem) kontrolované studii se zkříženým uspořádáním u 58 zdravých dospělých mužů a žen. Ondansetron byl podáván v dávkách 8 mg a 32 mg intravenózní infuzí po dobu 15 minut. Při vyšší testované dávce, 32 mg, byl průměrný maximální rozdíl QTcF intervalu proti placebo po korekci výchozího stavu 19,6 msec (horní limit 90% IS byl 21,5 msec). Při nižší testované dávce, 8 mg, byl průměrný maximální rozdíl QTcF intervalu proti placebo po korekci výchozího stavu 5,8 msec (horní limit 90% IS byl 7,8 msec). V této studii nebyly naměřeny vyšší hodnoty QTcF než 480 msec a prodloužení QTcF nebylo delší než 60 msec. V intervalech PR nebo QRS na EKG nebyly naměřeny signifikantní změny.

### *Klinické studie*

#### *Pediatrickí pacienti*

#### *Léčba nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií (CINV)*

Účinnost ondansetronu při léčbě zvracení a nauzey způsobených nádorovou chemoterapií byla hodnocena ve dvojitě zaslepené randomizované studii u 415 pacientů ve věku 1 rok až 18 let (S3AB3006). Ve dnech chemoterapie dostávali pacienti buď ondansetron v dávce 5 mg/m<sup>2</sup> intravenózně + 4 mg ondansetronu perorálně po 8-12 hodinách nebo ondansetron v dávce 0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně po 8-12 hodinách. Po ukončení chemoterapie užívali pacienti v obou skupinách 4 mg ondansetronu ve formě sirupu dvakrát denně po dobu 3 dnů. Úplné kontroly zvracení v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře, bylo dosaženo u 49 % pacientů užívajících 5 mg/m<sup>2</sup> intravenózně + 4 mg ondansetronu perorálně a u 41 % užívajících 0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně. Po ukončení chemoterapie dostávali pacienti v obou skupinách 4 mg ondansetronu ve formě sirupu dvakrát denně po dobu 3 dnů. Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl z hlediska celkového výskytu nebo povahy nežádoucích účinků.

Ve dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii (S3AB4003) u 438 pacientů ve věku od 1 roku do 17 let byla prokázána úplná kontrola zvracení v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře u

- 73 % pacientů, kterým byl podáván ondansetron intravenózně v dávce 5 mg/m<sup>2</sup> současně s dexamethasonem v dávce 2-4 mg perorálně;
- 71 % pacientů, kterým byl ondansetron podáván ve formě sirupu v dávce 8 mg současně s dexamethasonem podávaným perorálně v dávce 2-4 mg ve dnech chemoterapie.

Po ukončení chemoterapie dostávali pacienti v obou skupinách 4 mg ondansetronu ve formě sirupu dvakrát denně po dobu 2 dnů. Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl z hlediska celkového výskytu nebo povahy nežádoucích účinků.

Účinnost ondansetronu byla hodnocena u 75 dětí ve věku 6 až 48 měsíců v otevřené non-komparativní studii s jednou větví (S3A40320).

Všechny děti dostaly tři intravenózní dávky o velikosti 0,15 mg/kg podané 30 minut před zahájením chemoterapie a poté za čtyři a osm hodin po první dávce. Úplné kontroly zvracení bylo dosaženo u 56 % pacientů.

V další otevřené non-komparativní studii s jednou větví (S3A239) byla hodnocena účinnost intravenózní dávky ondansetronu o velikosti 0,15 mg/kg, po které následovaly 2 perorální dávky ondansetronu 4 mg u dětí < 12 let a 8 mg u dětí ≥ 12 let (celkový počet dětí = 28). Úplné kontroly zvracení bylo dosaženo u 42 % pacientů.

#### *Prevence pooperační nevolnosti a zvracení (PONV)*

Účinnost jednorázové dávky ondansetronu v indikaci prevence pooperační nauzey a zvracení byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u 670 dětí ve věku 1-24 měsíců (věk ≥ 44 týdnů od početí, hmotnost ≥ 3 kg).

Pacienti začlenění do studie podstoupili plánovanou operaci v celkové anestézii a jejich ASA status byl ≤ III. Během pěti minut po úvodu do anestézie byla podána jednorázová dávka ondansetronu 0,1 mg/kg. Podíl subjektů, u kterých došlo k nejméně jedné epizodě zvracení v průběhu 24hodinového sledování (ITT), byl větší ve skupině užívající placebo než ve skupině užívající ondansetron (28 % oproti 11 %, p < 0,0001).

U 1 469 pacientů mužského i ženského pohlaví (ve věku 2 až 12 let) podstupujících celkovou anestézii byly provedeny čtyři dvojité zaslepené placebem kontrolované studie. Pacienti byli randomizováni do větve dostávající jednorázovou intravenózní dávku ondansetronu (0,1 mg/kg u pediatrických pacientů vážících 40 kg nebo méně, 4 mg u pediatrických pacientů vážících více než 40 kg; počet pacientů = 735) nebo do větve dostávající placebo (počet pacientů = 734). Hodnocené léčivo bylo podáno nejméně během 30 sekund, bezprostředně před úvodem nebo po úvodu do anestézie.

V indikaci prevence nauzey a zvracení byl ondansetron signifikantně účinnější než placebo. Výsledky studie jsou shrnuty v Tabulce 3.

**Tabulka 3 – Prevence a léčba pooperační nevolnosti a zvracení u pediatrických pacientů – léčebná odpověď v průběhu 24 hodin:**

Studie	Cílový parametr	Pacienti užívající ondansetron %	Pacienti užívající placebo %	p - hodnota
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Žádný případ nauzey	64	51	0,004
S3GT11	Žádný případ zvracení	60	47	0,004

CR = žádné případy zvracení, nutnosti „záchranné“ terapie nebo přerušení léčby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Dostupnost ondansetronu po perorálním, intravenózním i intramuskulárním podání je podobná, poločas terminálního vylučování je asi 3 hodiny, a ustálený stav objemu distribuce je asi 140 litrů.

Po intravenózním a intramuskulárním podání ondansetronu je dosažena odpovídající systémová expozice.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 70 až 76 %.

Ondansetron se vylučuje ze systémové cirkulace převážně v játrech různými enzymatickými pochody. Méně než 5 % absorbované dávky se vylučuje do moči v nezměněné formě. Nepřítomnost enzymu CYP2D6 (polymorfismus debrisochinu) nemá na farmakokinetiku ondansetronu žádný vliv.

Farmakokinetické vlastnosti ondansetronu se nemění ani po opakovaném podání.

#### *Zvláštní skupiny pacientů:*

##### *Pohlaví*

Při podávání ondansetronu byly prokázány rozdíly v závislosti na pohlaví. U žen došlo po perorálním podání ondansetronu ke zvýšení rychlosti a rozsahu absorpce a zároveň ke snížení systémového vylučování a distribučního objemu (vztaženo na jednotku tělesné hmotnosti).

##### *Děti a dospívající (ve věku od 1 měsíce do 17 let)*

U pediatrických pacientů podstupujících chirurgický zákrok ve věku 1 až 4 měsíce (n = 19) byla clearance normalizovaná na tělesnou hmotnost přibližně o 30 % nižší než u pacientů ve věku 5 až 24 měsíců (n = 22), ale srovnatelná s clearance pacientů ve věku 3 až 12 let. Biologický poločas byl přibližně 6,7 hodiny u dětí ve věku 1 až 4 měsíce a 2,9 hodiny u dětí ve věku 5 až 24 měsíců a 3 až 12 let.

Rozdíly ve farmakokinetických parametrech u dětí ve věku 1 až 4 měsíce mohou být částečně vysvětleny vyšším podílem celkové tělesné vody u novorozenců a kojenců a vyšším distribučním objemem ve vodě rozpustných léčiv, jako je ondansetron.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 do 12 let podstupujících chirurgický zákrok byly absolutní hodnoty clearance a distribučního objemu nižší v porovnání s hodnotami u dospělých pacientů. Oba parametry se zvyšovaly lineárně s tělesnou hmotností a ve věku 12 let se hodnoty již přibližovaly hodnotám naměřeným u mladých dospělých jedinců. Po normalizaci clearance a distribučního objemu podle tělesné hmotnosti byly hodnoty těchto parametrů podobné u různých věkových skupin pacientů. Dávkování podle tělesné hmotnosti kompenzuje změny farmakokinetiky v závislosti na věku a je vhodné pro standardizaci systémové expozice u pediatrických pacientů.

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 428 subjektů (pacienti s nádorovým onemocněním, pacienti podstupující chirurgický zákrok a zdraví dobrovolníci) ve věku 1 měsíc až 44 let po intravenózním podání ondansetronu. Na základě této analýzy bylo zjištěno, že systémová expozice (AUC) ondansetronu po perorálním nebo i.v. podání byla u dětí a dospívajících srovnatelná s dospělými, výjimkou byli kojenci ve věku 1 až 4 měsíce. Distribuční objem souvisel s věkem a byl nižší u dospělých než u kojenců a dětí. Clearance souvisela s tělesnou hmotností, ale ne s věkem, s výjimkou kojenců ve věku 1 až 4 měsíce. Je obtížné určit, zda u kojenců ve věku 1 až 4 měsíce došlo k dalšímu snížení clearance v souvislosti s věkem nebo šlo jen o rozptyl spojený s nízkým počtem subjektů v této věkové skupině. Vzhledem k tomu, že pacienti do 6 měsíců věku dostávají v indikaci léčby pooperační nevolnosti a zvracení pouze jednu dávku, není pravděpodobné, že by snížení clearance bylo klinicky významné.

##### *Starší nemocní*

Studie časně fáze I u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné, na věku závislé, snížení clearance a prodloužení plazmatického poločasu ondansetronu. Široká variabilita mezi jednotlivými subjekty způsobila významné překrytí farmakokinetických parametrů mezi mladšími (< 65 let) a staršími subjekty (≥ 65 let). Celkově nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi mladšími a staršími pacienty zařazenými do CINV klinických studií, které by podporovaly

odlišné dávkování u starších pacientů. Na základě novějších modelů plazmatických koncentrací a odpovědi na expozici je předpokládán větší vliv ondansetronu na QTcF u pacientů  $\geq 75$  let než u mladších dospělých. Specifické informace o dávkování u pacientů nad 65 let a nad 75 let jsou uvedeny v bodě 4.2.

#### *Nemocní s poruchou funkce ledvin*

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 60 ml/min) je po i.v. podání snížena systémová clearance a distribuční objem ondansetronu, což vede k mírnému a klinicky nevýznamnému prodloužení eliminačního poločasu (5,4 hodiny). Studie u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin pravidelně podstupujících dialýzu (studie byla prováděna v intervalu mezi dialýzami) prokázala, že farmakokinetika ondansetronu po i.v. podání se významně neliší.

#### *Nemocní s poruchou funkce jater*

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je po perorálním, intravenózním nebo intramuskulárním podání systémová clearance významně snížena a eliminační poločas je prodloužen (15 až 32 hodin) a biologická dostupnost po perorálním podání dosahuje 100 % z důvodu omezeného pre-systémového metabolismu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studium klonovaných lidských srdečních iontových kanálů ukázalo, že ondansetron v klinicky relevantních koncentracích má schopnost ovlivnit srdeční repolarizaci blokadou hERG draslíkových kanálů. Prodloužení QT intervalu závislé na dávce bylo pozorováno v podrobné studii QT u lidských dobrovolníků (viz bod 5.1 – Prodloužení QT intervalu).

#### Reprodukční toxicita

Ve studiích embryo-fetálního vývoje na potkanech a králících, dostávaly březí samice v průběhu organogeneze perorálně dávky ondansetronu v dávkách do 15 mg/kg/den respektive 30 mg/kg/den. S výjimkou lehkého poklesu přírůstku tělesné hmotnosti u králících samic nebyly pozorovány žádné významné účinky na mateřské zvíře nebo na vývoj potomků. Při dávkách 15 mg/kg/den u potkanů a 30 mg/kg/den u králíků byla dávka ondansetronu přibližně 6 a 24krát vyšší, než je maximální doporučená dávka pro perorální podání u lidí tedy 24 mg/den (přepočteno na povrch těla). Ve studiích prenatální a postnatální vývojové toxicity dostávaly březí samice potkanů perorální dávky ondansetronu do maximální dávky 15 mg/kg/den od 17. dne březosti až do dne vrhu – Den 21. S výjimkou lehkého poklesu přírůstku tělesné hmotnosti u potkaních samic nebyly pozorovány žádné významné účinky na mateřské zvíře nebo na prenatální nebo postnatální vývoj potomků, včetně reprodukčních ukazatelů generace F1. V dávkách 15 mg/kg/den byla dávka ondansetronu podaná březím samicím přibližně 6krát vyšší než maximální doporučená dávka pro perorální podání u lidí 24mg/den, přepočteno na povrch těla.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, chlorid sodný, voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Injekce Zofran se nemají podávat ve stejné injekci nebo infuzi s jinými léčivými (viz bod 6.6).

Injekce Zofran se mají podávat pouze s infuzními roztoky uvedenými v bodu 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Ampulky uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Číré skleněné ampulky, polyethylenový přířez, krabička.

Velikost balení: 5x 2 ml/4 mg nebo 5x 4 ml/8 mg.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Injekční roztok Zofran neobsahuje konzervační látky, proto by měl být použit pouze jednorázově, tj. podán injekčně nebo naředěn ihned po otevření. Nespotřebovaný roztok musí být ihned zlikvidován.

Injekce přípravku Zofran se neautoklavují.

Studie kompatibility byly provedeny s infuzními sety a s vaky vyrobenými z polyvinylchloridu. Odpovídající stabilitní zkoušky se vztahují na polyethylenový infuzní vak nebo na skleněné lahvičky typu I.

Nekonzervované injekce ondansetronu ředěné ve fyziologickém roztoku nebo v infuzním roztoku 5% glukózy jsou stále v polypropylenových injekčních stříkačkách.

Při dodržování správné výrobní praxe mají být nitrožilní roztoky připravovány těsně před použitím, za odpovídajících aseptických podmínek.

#### **Kompatibilita s intravenózními roztoky**

Studie kompatibility prokázaly, že nekonzervované injekce ondansetronu jsou stabilní po dobu 7 dnů při pokojové teplotě (tj. do 25 °C) v zářivkovém osvětlení nebo v lednici, a to v následujících i.v. infuzních roztocích:

- izotonický infuzní roztok chloridu sodného;
- infuzní roztok glukózy 50 g/l;
- infuzní roztok mannitolu 100 g/l;
- Ringerův infuzní roztok;
- koncentrovaný infuzní roztok chloridu draselného 0,745 g/l (KCl 7,45) v izotonickém infuzním roztoku chloridu sodného;
- koncentrovaný infuzní roztok chloridu draselného 0,745 g/l (KCl 7,45) v infuzním roztoku glukózy 50 g/l (G 5).

#### **Kompatibilita s dalšími léčivými**

Ondansetron se může podávat v nitrožilní infuzi rychlostí 1 mg/h, např. z infuzního vaku nebo z infuzního dávkovače. Pomocí Y-spojky mohou být s ondansetronem v koncentracích od 16 do 160 µg/ml (např. 8 mg v 500 ml nebo 8 mg v 50 ml) podávány tyto léčivé přípravky:

##### *Cisplatina*

Koncentrace až do 0,48 mg/ml (např. 240 mg v 500 ml), doba podávání 1 až 8 hodin.

##### *5-fluorouracil*

Koncentrace až do 0,8 mg/ml (např. 2,4 g ve 3 l nebo 400 mg v 500 ml), rychlost podávání nejméně 20 ml za hodinu (500 ml za 24 hodin). Vyšší koncentrace 5-fluorouracilu může způsobit precipitaci

ondansetronu. Infuze 5-fluorouracilu smí obsahovat až 0,045 % chloridu hořečnatého spolu s ostatními kompatibilními složkami.

#### *Karboplatina*

Koncentrace v rozmezí 0,18 mg/ml až 9,9 mg/ml (např. 90 mg v 500 ml až 990 mg ve 100 ml), doba podávání 30 minut až 1 hodina.

#### *Etoposid*

Koncentrace od 0,144 mg/ml do 0,25 mg/ml (72 mg v 500 ml až 250 mg v 1 litru), doba podávání 30 minut až 1 hodina.

#### *Cyklofosamid*

Dávky v rozsahu 100 mg až 1 g rozpuštěné ve vodě na injekce podle doporučení výrobce (např. 5 ml na 100 mg cyklofosfidu), podávané jako nitrožilní bolus injekce po dobu asi 5 minut.

#### *Doxorubicin*

Dávky v rozsahu 10 mg až 100 mg rozpuštěné ve vodě na injekce podle doporučení výrobce (např. 5 ml na 100 mg doxorubicinu), podávané jako nitrožilní bolus injekce po dobu asi 5 minut.

#### *Ceftazidim*

Dávky v rozsahu 250 mg až 2 000 mg rozpuštěné ve vodě na injekce podle doporučení výrobce (např. 2,5 ml na 250 mg nebo 10 ml na 2 g ceftazidimu), podávané jako nitrožilní bolus injekce po dobu asi 5 minut.

#### *Dexamethason*

Sodná sůl dexamethasonfosfátu v dávce 20 mg může být podávána v pomalé nitrožilní injekci po dobu 2 až 5 minut pomocí Y-spojky dodávající 8 mg až 16 mg ondansetronu rozředěného 50 až 100 ml kompatibilní infuzní tekutiny po dobu asi 15 minut. Kompatibilita mezi sodnou solí dexamethasonfosfátu a ondansetronem byla prokázána podáním těchto léčivých přípravků stejnou sadou v koncentracích řádově 32 µg až 2,5 mg v 1 ml sodné soli dexamethasonfosfátu a 8 µg až 1 mg v 1 ml ondansetronu.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

20/164/91-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. května 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 8. října 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024