

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zofran

### 2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

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

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirá, bezbarvá tekutina, bez mechanických nečistot

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

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

*Použití přípravku u dětí:*

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

#### 4.2. Dávkování a způsob podávání

Zofran je rovněž dostupný v perorální a rektální lékové formě, což umožňuje flexibilitu volby lékové formy.

##### 4.2.1. Nevolnost a zvracení navozené chemoterapií a radioterapií

###### 4.2.1.1. Dospělí

#### Emetogenní chemoterapie a radioterapie

Intenzita nevolnosti a zvracení při léčbě nádorových onemocnění se mění v závislosti na druhu a dávce použitých cytostatik a jejich kombinací, případně v závislosti na použité radioterapii. Způsob podání ondansetronu i dávkování je flexibilní – dávky se pohybují v rozmezí 8-32 mg za den.

Přípravek Zofran může být podáván rektálně, perorálně nebo injekční formou (intravenózní nebo intramuskulární injekcí).

Doporučenou intravenózní nebo intramuskulární dávkou injekčního přípravku Zofran je dávka 8 mg podaná v pomalé injekci bezprostředně před chemoterapeutickou léčbou.

Aby se zabránilo opožděnému nebo prodlouženému zvracení po prvních 24 hodinách, pokračuje se v perorálním nebo rektálním podávání přípravku Zofran v dávce 8 mg dvakrát denně po dobu 5 dní po léčbě.

#### **Vysoce emetogenní chemoterapie**

U nemocných podstupujících vysoce emetogenní chemoterapii (např. s vysokými dávkami cisplatin) může být Zofran podáván rektálně, intravenózně nebo intramuskulárně.

Zofran lze podat v prvních 24 hodinách chemoterapie v následujících dávkovacích schématech:

V dávce 8 mg pomalou intramuskulární nebo intravenózní injekcí bezprostředně před chemoterapií. Dávky vyšší než 8 mg, ale nižší než 32 mg se mohou podat pouze ve formě intravenózní infuze naředěné v 50 až 100 ml fyziologického infuzního roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz oddíl 6.6. Návod k použití) podávané v průběhu nejméně 15 minut bezprostředně před chemoterapií.

V dávce 8 mg pomalou intravenózní nebo intramuskulární injekcí bezprostředně před chemoterapií; poté následují dvě intravenózně nebo intramuskulárně podané 8 mg dávky v intervalu 2 až 4 hodin nebo kontinuální infuze v dávce 1 mg/h až po dobu 24 hodin.

Dávkovací schéma se volí podle závažnosti emetogenního účinku chemoterapie.

Účinek přípravku Zofran při vysoce emetogenní chemoterapii lze zvýšit přidáním jednorázové nitrožilní dávky 20 mg sodné soli dexametazonfosfátu před vlastní chemoterapií.

Aby se zabránilo opožděnému zvracení po prvních 24 hodinách, pokračuje se v perorálním nebo rektálním podávání přípravku Zofran po dobu 5 dnů po ukončení chemoterapie.

#### **4.2.1.2. Děti**

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

Dávka se při této indikaci vypočítává podle velikosti tělesného povrchu (BSA) nebo podle tělesné hmotnosti – viz níže. 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 přípravku Zofran 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:**

Zofran se podává intravenózně v jednorázové dávce 5 mg/m<sup>2</sup> bezprostředně před chemoterapií. 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 denní dávka nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

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

BSA	Den 1 <sup>(a,b)</sup>	Dny 2-6 <sup>(b)</sup>
≥ 0,6 m <sup>2</sup> až ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v., 4 mg perorálně za 12 hodin	4 mg perorálně vždy po 12 hodinách
> 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 denní dávka nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 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 bod 5.1.

Zofran se podává bezprostředně před chemoterapií v jednorázové intravenózní dávce 0,15 mg/kg. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

Další dvě intravenózní dávky mohou být podány ve 4-hodinových intervalech.

Celková denní dávka nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

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

Tabulka 2: Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti při chemoterapii u dětí starších než 6 měsíců a 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	4 mg perorálně vždy po 12 hodinách

a. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

b. Celková denní dávka nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

#### **4.2.1.3. Starší nemocní**

Nemocní starší než 65 let snášejí léčbu přípravkem Zofran dobře a není potřeba měnit dávkování, interval ani způsob podávání.

#### **4.2.1.4. Dávkování u nemocných s ledvinovou poruchou**

Není třeba jakkoliv měnit dávkování, interval ani způsob podávání.

#### **4.2.1.5. Dávkování u nemocných s jaterní poruchou**

U osob s poruchou jaterní funkce 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 parentální nebo perorální podání.

#### **4.2.1.6. Dávkování u nemocných s poruchou debrisoquin-sparteinového metabolismu**

U osob s poruchou metabolismu debrisoquin-sparteinu 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.

### **4.2.2. Pooperační nevolnost a zvracení**

#### **4.2.2.1. Dospělí**

Aby se předešlo pooperační nevolnosti a zvracení, může se Zofran podat jednorázově v dávce 4 mg pomalou nitrožilní nebo nitrosvalovou injekcí při úvodu do anestezie.

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

#### **4.2.2.2. 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 (min. po dobu 30 sekund) do maximální dávky 4 mg buď před, v 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 (min. po dobu 30 sekund) do maximální dávky 4 mg.

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

#### **4.2.2.3. 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.

### **4.2.3. Dávkování u nemocných s ledvinovou poruchou**

Není třeba jakkoliv měnit dávkování, interval ani způsob podávání.

### **4.2.4. Dávkování u nemocných s jaterní poruchou**

U osob s poruchou jaterní funkce 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 parentální nebo perorální podání.

#### **4.2.5. Dávkování u nemocných s poruchou debrisoquin-sparteinového metabolismu**

U osob s poruchou metabolismu debrisoquin-sparteinu 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**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv složku přípravku.

#### 4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Byly hlášeny reakce přecitlivělosti u pacientů se známou přecitlivělostí na jiné selektivní antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptorů. Respirační příznaky se léčí symptomaticky a měla by jim být věnována zvláštní pozornost, neboť se může jednat o předzvěst hypersenzitivních reakcí.

Po podání ondansetronu byly vzácně zaznamenány přechodné změny EKG včetně prodloužení QT intervalu. Kromě toho byly v postmarketingovém sledování pacientů léčených ondansetronem hlášeny případy Torsade de Pointes. Opatrnosti je tedy třeba u pacientů, u kterých došlo nebo může dojít k prolongaci QTc. Toto se týká pacientů s poruchami elektrolytové rovnováhy, se syndromem prodlouženého QT intervalu nebo pacientů užívajících další léčivé přípravky, které mohou způsobovat prodloužení QT intervalu.

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 okulárního krvácení. Proto je zapotřebí u těchto pacientů pečlivě sledovat zdravotní stav.

Léčba tímto přípravkem vyžaduje pravidelné provádění jaterních testů.

##### ***Pediatrickí pacienti:***

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

#### 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 neprokázaly žádné farmakokinetické interakce 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.

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.

Podávání ondansetronu s léky prodlužujícími QT interval může vést k dalšímu prodloužení QT intervalu. Současné užívání ondansetronu s kardiotoxickými léky (např. antracykliny) může zvyšovat riziko arytmií (viz bod 4.4).

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Bezpečnost podávání ondansetronu v období těhotenství nebyla prokázána. Výsledky studií na zvířatech neprokázaly přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na vznik a vývoj embryonálních nebo fetálních odchylek, na průběh gestace, na perinatální a postnatální vývoj. Vzhledem k tomu, že výsledky experimentálních studií není možné vždy srovnávat s odpovědí lidského organismu, užití ondansetronu v těhotenství se nedoporučuje.

Zkoušky prokázaly, že ondansetron se vylučuje do mléka zvířat. Proto se doporučuje, aby matky užívající ondansetron nekojily.

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

Při užívání tohoto přípravku se neprojevovalo negativní ovlivnění činností vyžadujících zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky seřazené dle systémově-orgánové klasifikace a frekvence jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků je následující:

Velmi časté  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), časté  $\geq 1/100, < 1/10$  ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ), méně časté  $\geq 1/1000, < 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ), vzácné  $\geq 1/10000, < 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ), velmi vzácné  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ ). Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky vycházejí zejména z údajů klinických studií. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky 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 okulogyrická krize/ dystonická reakce a dyskineze)<sup>(1)</sup>

Vzácné: závratě po rychlém intravenózním podání

##### **Oční poruchy:**

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

Velmi vzácné: přechodná slepota zejména po intravenózním podání<sup>(2)</sup>

##### **Srdeční poruchy:**

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

##### **Cévní poruchy**

Časté: zrudnutí nebo pocit tepla

Méně časté: hypotenze

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

Méně časté: škytavka

## **Gastrointestinální poruchy:**

Časté: zácpa

Po zavedení čípku se může zcela ojediněle vyskytnout pocit pálení v konečníku.

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

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

## **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 cisplatinu. Některé případy byly hlášeny jako přechodná slepota korového původu.
3. Tyto případy byly běžně pozorovány u pacientů léčených chemoterapeutickými režimy s cisplatinou.

## **Pediatrická populace**

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

## **4.9. Předávkování**

### *Příznaky předávkování*

O předávkování je dosud málo zpráv vzhledem k omezenému množství pacientů, kteří dostali vyšší dávky ondansetronu než doporučované. Hlavní příznaky předávkování byly stejné jako byly hlášené u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky (viz oddíl 4.8. Nežádoucí účinky). Projevy předávkování, které byly zaznamenány zahrnují zrakové obtíže, těžkou zácpu, hypotenzi a vazovagální epizody s přechodným AV blokem II. stupně.

### *Léčba předávkování*

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetikum.

Klasifikace ATC: A04AA01.

### **Mechanismus účinku**

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

Chemoterapeutika a radioterapie mohou uvolnit 5-HT v tenkém střevě, 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 vyvolat zvracení působením centrálního mechanismu. 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 nealteruje plazmatickou koncentraci prolaktinu.

## **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 dvojité 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 dvojité 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 dexametazonem v dávce 2-4 mg perorálně
- 71 % pacientů, kterým byl ondansetron podáván ve formě sirupu v dávce 8 mg současně s dexametazonem 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.

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**

Účinnost jednorázové dávky ondansetronu v indikaci prevence pooperační nauzey a zvracení byla hodnocena v randomizované, dvojitě 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 24-hodinového sledování (ITT), byl větší ve skupině užívající placebo než ve skupině užívající ondansetron (28 % oproti 11%, p < 0,0001).

U 1469 pacientů mužského i ženského pohlaví (ve věku 2 až 12 let) podstupujících celkovou anestézii byly provedeny čtyři dvojitě 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 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. Chybí-li enzym CYP2D6 (polymorfismus debrisoquinu), nemá to 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 clearancí pacientů ve věku 3 až 12 let. Biologický poločas byl přibližně 6,7 hodin u dětí ve věku 1 až 4 měsíce a 2,9 hodin 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 u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné, na věku závislé, zvýšení biologické dostupnosti po perorálním podání i eliminačního poločasu ondansetronu.

## **Nemocní s ledvinovou poruchou**

U pacientů se středně těžkým poškozením 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 s těžkým poškozením ledvin, pravidelně podstupujících dialýzu (studie byla prováděna v intervalu mezi dialýzami), prokázala, že farmakokinetika ondansetronu po i.v. podání se významně neliší.

## **Nemocní s jaterní poruchou**

U pacientů s těžkým poškozením jater je 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 přípravku**

Studium klonovaných lidských srdečních iontových kanálů ukázalo, že ondansetron, v klinicky relevantních koncentracích, má schopnost ovlivnit srdeční repolarizaci blokadou draslíkových kanálů (hERG). In vivo bylo u koček v narkóze po i.v. podání ondansetronu pozorováno prodloužení QT intervalu, avšak po podání dávek překračujících 100násobek farmakologicky účinných dávek. Podobný efekt nebyl pozorován u opic cynomolgus. Přechodné změny EKG byly hlášeny v klinické praxi (viz bod 4.4).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Monohydrát kyseliny citronové, citronan sodný, chlorid sodný, voda na injekci

### **6.2. Inkompatibility**

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

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

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Číré skleněné ampulky, polyetylenový přířez, skládačka, příbalová informace.

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

## 6.6. Návod k použití

Injekční roztok Zofran neobsahuje konzervační látky, proto by měl být použit pouze jednorázově, t.j. 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 polyetylenový infuzní vak nebo na skleněné lahvičky Typu I.

Nekonzervované injekce ondansetronu ředěné ve fyziologickém roztoku nebo v infuzním roztoku 5 % glukózy jsou stálé 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 manitolu 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 léčivy

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 léky:

#### *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.

#### *Cyklofosfamid*

Dávky v rozsahu 100 mg až 1 g rozpuštěné ve vodě na injekce podle doporučení výrobce (např. 5 ml na 100 mg cyklofosfamidu), 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.

#### *Dexametazon*

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

## **7. DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ**

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

20/164/91-C

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

15.5.1991/  
20.2.2002

## **10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

11.1.2012