

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zofran Zydís 4 mg tablety dispergovatelné v ústech

Zofran Zydís 8 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zofran Zydís 4 mg:

Jedna tableta obsahuje ondansetronum 4 mg.

Zofran Zydís 8 mg:

Jedna tableta obsahuje ondansetronum 8 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Zofran Zydís 4 mg:

Jedna tableta obsahuje aspartam (E 951) 0,625 mg; sodnou sůl methylparabenu (E 219) 0,056 mg, sodnou sůl propylparabenu (E 217) 0,0069 mg; propylenglykol, benzylalkohol a ethanol (součást jahodového aroma).

Zofran Zydís 8 mg:

Jedna tableta obsahuje aspartam (E 951) 1,25 mg; sodnou sůl methylparabenu (E 219) 0,11 mg sodnou sůl propylparabenu (E 217) 0,014 mg; propylenglykol, benzylalkohol a ethanol (součást jahodového aroma).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Bílé kulaté rychle rozpustné lyofilizované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí pacienti:

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

Pediatrická populace:

Zofran Zydís je indikován k léčbě nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií u dětí ve věku od 6 měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zofran je rovněž dostupný v parenterální 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 dávce použitých cytostatik a jejich kombinaci, případně v závislosti na použité radioterapii. Dávkovací schéma se volí podle závažnosti emetogenního účinku podstupované léčby.

Dávkování u dospělých:

Dávky se pohybují v rozmezí 8-32 mg za den.

Doporučená perorální dávka je 8 mg 1 až 2 hodiny před chemoterapií nebo radioterapií, dále se podává 8 mg každých 12 hodin po dobu až 5 dní.

Při vysoce emetogenní chemoterapii je možné podat ondansetron v jednorázové dávce až 24 mg společně s 12 mg natrium-dexamethason-fosfátu 1 až 2 hodiny před chemoterapií. Po prvních 24 hodinách je možné pokračovat v perorálním podávání přípravku Zofran v dávce 8 mg dvakrát denně po dobu až 5 dní po 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. 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).

V pediatrických klinických studiích byl ondansetron po naředění v 25 až 50 ml roztoku chloridu sodného nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku podáván formou intravenózní infuze 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 ondansetronu 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/m² 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 (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 ^(a,b)	Dny 2-6 ^(b)
≥ 0,6 m ² až ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg perorálně za 12 hodin	4 mg perorálně vždy po 12 hodinách
> 1,2 m ²	5 mg/m ² 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 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. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

Další dvě intravenózní dávky mohou být podány v 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 denní dávka (podávaná 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 ^(a,b)	Dny 2-6 ^(b)
> 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 32 mg.

Starší nemocní

Pacienti starší než 65 let snášejí přípravek Zofran Zydys dobře a není potřeba měnit dávkování ani interval podávání.

Nemocní s poruchou funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin není třeba jakkoliv měnit dávkování, dávkovací interval nebo způsob podávání.

Nemocní s poruchou funkce jater

U pacientů se středně závažnou až závažnou 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.

Nemocní s poruchou debrisochin-sparteinového metabolismu

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

2. Pooperační nevolnost a zvracení (PONV)

Dávkování u dospělých

Aby se předešlo pooperační nevolnosti a zvracení, může se Zofran podat perorálně v dávce 16 mg jednu hodinu před anestézií.

K léčbě již vzniklé pooperační nevolnosti a zvracení se doporučuje injekční podání.

Pediatrická populace

U dětí nebyly provedeny žádné studie hodnotící perorální podávání ondansetronu v indikaci prevence nebo léčby pooperační nevolnosti a zvracení.

V této indikaci se doporučuje přípravek Zofran podávat dětem pomalou (po dobu nejméně 30 sekund) nitrožilní injekcí.

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

Starší nemocní

S použitím přípravku Zofran Zydys v prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení u starších nemocných jsou pouze omezené zkušenosti. Pacienti starší než 65 let léčení chemoterapií snášejí léčbu přípravkem Zofran Zydys dobře.

Nemocní s poruchou funkce ledvin

Není třeba jakkoliv měnit dávkování ani interval nebo způsob podávání.

Nemocní s poruchou funkce jater

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

Nemocní s poruchou debrisochin-sparteinového metabolismu

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

Způsob podání:

Tableta přípravku Zofran Zydys se položí na špičku jazyka a nechá se rozpustit. Rozpustí se během několika vteřin a potom se spolkne.

4.3 Kontraindikace

Současné podávání s apomorfinem je kontraindikováno.

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-HT₃ receptorů byla popsána reakce přecitlivělosti i na přípravek Zofran Zydys. 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, městnavým 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, je doporučeno 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.

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/m² 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 Zydys obsahuje aspartam:

Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin.

Přípravek Zofran Zydys obsahuje parabeny:

Parabeny mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Přípravek Zofran Zydys obsahuje benzylalkohol:

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater nebo se jedná o těhotnou či kojící ženu, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let). U malých dětí existuje zvýšené riziko z důvodu kumulace.

Přípravek Zofran Zydys obsahuje ethanol:

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), méně než 100 mg v jedné dávce.

Přípravek Zofran Zydys obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 Zydys 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 trastuzumabem), antibiotiky (jako erythromycin nebo ketokonazol), antiarytmiky (jako amiodaron) a betablokátory (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 apomorfínem je kontraindikováno. Tato kontraindikace je založena na ohlášených případech těžké hypotenze a ztráty vědomí při současném podávání ondansetronu a apomorfín-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. Dostupné údaje u zvířat (potkanů) prokázaly vylučování ondansetronu do mléka. Proto má být kojení během léčby přerušeno.

Fertilita

Zofran Zydys 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: časná reakce precitlivělosti (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)⁽¹⁾.

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 během intravenózního podání⁽²⁾.

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⁽³⁾.

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 cisplatin. 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

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 podpůrná léčba.

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: antiemetika, antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů
ATC kód: A04AA01.

Mechanismus účinku

Ondansetron je účinný vysoce selektivní antagonist 5-HT₃ 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-HT₃ receptorů. Ondansetron tento reflex blokuje.

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-HT₃ receptorů v neuronech umístěných v periferním i v centrálním nervovém systému.

Ondansetron neovlivňuje plazmatickou koncentraci prolaktinu.

Prodloužení QT intervalu

Účinek ondansetronu na QTc interval byl hodnocen ve dvojité 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.

Klinické studie:

Pediatričtí 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/m² intravenózně + 4 mg ondansetronu perorálně po 8-12 hodinách nebo ondansetron v dávce 0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně po 8-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/m² 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/m² 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 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 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 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 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

Vstřebávání perorálně podaného ondansetronu je rychlé a úplné, s maximální koncentrací v plazmě asi 30 ng/ml dosaženou asi za 1,5 hodiny po podání dávky 8 mg. Ondansetron podléhá metabolismu prvního průchodu. Při dávkách nad 8 mg je zvýšení systémové expozice ondansetronu vyšší než proporcionalní, což může být důsledek určitého snížení metabolismu prvního průchodu při vyšších perorálních dávkách.

Průměrná biologická dostupnost po podání jedné 8mg tablety je u zdravých mužů přibližně 55 až 60 %. Biologická dostupnost se mírně zvyšuje v přítomnosti potravy, ale není ovlivněna antacidy.

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.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 70 až 76 %.

Ondansetron je v organismu metabolizován převážně v játrech různými enzymatickými pochody. Méně než 5 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné formě. Nepřítomnost enzymu CYP2D6 (polymorfismus debrisočinu) 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 clearancí 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 rozptýl 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 odpovědí na expozici je předpokládán větší vliv ondansetronu na QTcF u pacientů ≥ 75 let než u mladších dospělých.

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 systémová clearance významně snížena a eliminační poločas je prodloužen (15 až 32 hodin) a biologická dostupnost po perorálním podání dosahuje 100 %, z důvodu omezeného presystémového 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 prenatalní nebo postnatalní 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

Želatina

Mannitol (E 421)

Aspartam (E 951)

Sodná sůl methylparabenu (E 219)

Sodná sůl propylparabenu (E 217)

Jahodové aroma (obsahuje benzylalkohol, propylenglykol, ethanol* a další složky)

* Tableta Zofran Zydys 4 mg může obsahovat až 0,03 mg ethanolu.

* Tableta Zofran Zydys 8 mg může obsahovat až 0,06 mg ethanolu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-PA-Al-PA/papír-PE-Al blistr, krabička.

Velikost balení:

10x 4 mg,

10x 8 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zofran Zydys 4 mg: 20/475/99-C

Zofran Zydys 8 mg: 20/474/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. července 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 4. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 2. 2023