

*Priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi*

Jún 2013

**Priamo adresovaný list zdravotníckym pracovníkom o ondansetróne (Zofran) a predĺžení QT intervalu, závislom od dávky – najnovšia informácia o dávkovaní pri intravenóznom použití**

Vážený zdravotnícky pracovník,

radi by sme Vás informovali o najnovšom dávkovaní intravenózneho ondansetrónu v liečbe nevoľnosti a vracania, navodeného chemoterapiou (CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting). Ide o nové usmernenie o opakovanom dávkovaní a užívaní u starších pacientov.

Toto nové usmernenie je doplnkom k predchádzajúcemu listu z 1. augusta 2012, v ktorom sa stanovila nová maximálna dávka pre jednotlivú intravenóznou dávku ondansetrónu u starších pacientov (podrobnosti nájdete v prílohe č. 1).

**Zhrnutie**

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac:

- Jednotlivá dávka intravenózneho ondansetrónu, podávaná v prevencii nevoľnosti a vracania, navodeného chemoterapiou (CINV) nesmie prekročiť **8 mg** (v infúzii trvajúcej najmenej 15 minút).

Dospelí pacienti vo veku pod 75 rokov:

- Jednotlivá dávka intravenózneho ondansetrónu, podávaná v prevencii CINV u dospelých (mladších ako 75 rokov) nesmie prekročiť **16 mg** (v infúzii trvajúcej najmenej 15 minút).

Opakované dávkovanie u dospelých pacientov (vrátane starších pacientov):

- Opakované intravenózne dávky ondansetrónu sa môžu podávať najmenej v 4-hodinovom intervale.

Nariadenie a intravenózne podávanie u starších pacientov vo veku 65 rokov a viac:

- Všetky intravenózne dávky sa majú rozpustiť v 50–100 ml fyziologického roztoku NaCl alebo inej kompatibilnej tekutine a podávať v infúzii, trvajúcej najmenej 15 minút.

Ondansetrón spôsobuje predĺženie korigovaného QT intervalu (QTc), zachytené na EKG, závislé od dávky, čo môže viesť ku Torsade de Pointes, potenciálne život ohrozujúcej arytmii. Preto sa v používaní intravenózneho ondansetrónu zaviedli nové obmedzenia dávky.

**Ďalšie informácie o bezpečnostnom riziku**

Ondansetrón sa nemá podávať u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženia QT intervalu.

Pri podávaní ondansetrónu pacientom s rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu alebo srdcovú arytmiu treba zachovať opatnosť. Ide o:

- poruchy elektrolytov
- kongestívne zlyhanie srdca
- bradyarytmie

- užívanie liekov, ktoré predlžujú QT interval (vrátane cytotoxických liekov), alebo ktoré môžu viesť k poruchám elektrolytov
- užívanie liekov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu.

Pred podaním ondansetrónu treba najprv upraviť hypokaliémiu a hypomagneziémiu.

Pokiaľ ide o odporúčané perorálne alebo rektálne dávkovanie pri CINV u dospelých a starších pacientov, nie sú žiadne zmeny.

Pri prevencii a liečbe pooperačnej nevoľnosti a vracania (PONV, postoperative nausea and vomiting) u dospelých a starších pacientov nie sú žiadne zmeny v odporúčanom i.v. ani perorálnom dávkovaní.

Nie sú žiadne zmeny v odporúčanom i.v. alebo perorálnom dávkovaní vo všetkých indikáciách u detskej populácie.

### **Základné informácie**

Súhrn charakteristických vlastností lieku Zofran už obsahuje informácie o riziku predĺženia QTc intervalu a srdcovej arytmie, vrátane *Torsade de Pointes*, pri užívaní ondansetrónu.

List z 1. augusta 2012 sa opiera o výsledky štúdie, ktorá preukázala, že ondansetrón spôsobuje predĺženie QTc intervalu, závislé od dávky.

Ďalšia analýza výsledkov tejto štúdie spolu s ostatnými zdrojmi údajov preukázala vzťah, závislý od koncentrácie, a umožňuje dodatočné osobitné usmernenie o opakovanom intravenóznom dávkovaní a užívaní u starších pacientov.

Tento list nie je súhrnnou prezentáciou rizikového profilu ondansetrónu. Návrh aktualizácie dotknutých častí SPC nájdete v Prílohe č.2.

### **Ďalšie rady pre lekárov**

Podajte sa o informácie, uvedené v tomto liste, s príslušnými kolegami a zdravotníckym personálom.

### **Výzva k podávaniu hlásení**

Akokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Zofran (ondansetrón) hláste, prosím, v súlade s národnými pravidlami pre systém spontánneho hlásenia nežiaducich reakcií na ŠÚKL: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 207, fax: +421 2 507 01 237, email: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)


Všetky podozrenia na nežiaduce reakcie, súvisiace s ondansetrónom sa môžu hlásiť aj spoločnosti GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.: Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava2, tel.: +421 2 4826 1111, fax:+421 2 4826 1110, email: [sk-safety@gsk.com](mailto:sk-safety@gsk.com)

V hlásení uveďte čo najviac informácií, vrátane informácií o anamnéze, súčasnom užívaní liekov, dátumu nástupu nežiaducich účinkov a ich liečby.

### **Ďalšie informácie**

V prípade akýchkoľvek otázok, týkajúcich sa tejto novej informácie, obráťte sa na spoločnosť GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.: MUDr. Gabriela Gogová, Medical Advisor Oncology, Tel: +421 2 4826 1223, fax:+421 2 4826 1110, Email: [gabriela.g.gogova@gsk.com](mailto:gabriela.g.gogova@gsk.com)

S pozdravom,

  
MUDr. Tamara Milly, MBA  
Medical Director spoločnosti GSK Slovakia s.r.o.

Príloha č. 1: List z 1. augusta 2012

Príloha č. 2: Návrh aktualizácie častí 4.2. a 5.2 SPC pre liek Zofran sol.inj.



1. augusta 2012

**Priamo adresovaný list zdravotníckym pracovníkom o ondansetrone (Zofran a generiká) a predĺžení QT intervalu, závislom od dávky – nové obmedzenie dávky pre intravenózne (i.v.) použitie**

Vážený pán doktor/doktorka,

**Súhrn**

- Jednorazová dávka intravenózneho ondansetronu, podaná v prevencii nevoľnosti a zvracania, navodeného chemoterapiou (CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting) u dospelých **nesmie presiahnuť 16 mg** (podanej v priebehu najmenej 15 minút).
- Ondansetron spôsobuje predĺženie korigovaného QT intervalu (QTc), zachyteného na EKG, závislé od dávky, čo môže viesť ku Torsade de Pointes, potenciálne život ohrozujúcej poruche rytmu srdca. Vzhľadom na toto možné bezpečnostné riziko sa pri používaní i.v. ondansetronu zaviedli nové obmedzenia dávky.
- Podaniu ondansetronu u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu sa treba vyhýbať.
- Pacientom s rizikovými faktormi predĺženia QT intervalu alebo so srdcovou arytmiou treba ondansetron podávať s opatrnosťou. Patria sem poruchy elektrolytov, kongestívne zlyhanie srdca, bradyarytmie, alebo užívanie iných liekov, ktoré môžu viesť ku poruchám elektrolytov. Pred podaním ondansetronu treba upraviť hypokaliémiu a hypomagneziémiu.
- Pozornosť sa má venovať súbežnému podaniu ondansetronu s liekmi, vrátane niektorých cytotoxických látok, ktoré predlžujú QT interval.
- Nie sú žiadne zmeny v odporúčanom perorálnom dávkovaní pri CINV u dospelých pacientov.

- Pri prevencii a liečbe pooperačnej nevoľnosti (PONV, postoperative nausea and vomiting) u dospelých pacientov nie sú žiadne zmeny v odporúčanom i.v. alebo perorálnom dávkovaní.
- Nie sú žiadne zmeny v odporúčanom i.v. alebo perorálnom dávkovaní vo všetkých indikáciách u detskej populácie.

Informácie, ktoré obsahuje tento list, boli dohodnuté so Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv.

#### **Ďalšie informácie o bezpečnostnom riziku**

Informácia o lieku už obsahuje údaje o riziku predĺženia QTc intervalu a srdcovej arytmií, vrátane Torsade de Pointes, pri používaní ondansetronu. Presný stupeň predĺženia QTc intervalu však nebol predtým stanovený.

Výsledky z nedávno ukončenej štúdie ukazujú, že ondansetron spôsobuje predĺženie QTc, závislé od dávky. Bola to zaslepená, randomizovaná, placebom a aktívne kontrolovaná (moxifloxacin) skrížená štúdia u 58 zdravých dospelých mužov a žien. Ondansetron v dávkach 8 mg a 32 mg bol podávaný intravenózne (i.v.) po dobu 15 minút.

Pri dávke 32 mg, podávanej i.v. po dobu 15 minút, bolo maximálne priemerné predĺženie QTc intervalu približne 20 ms. Tento stupeň predĺženia naznačuje, že táto dávka môže u niektorých osôb viesť ku klinicky významnému stupňu predĺženia QT intervalu. Pri dávke 8 mg, podávanej i.v. po dobu 15 minút, bolo maximálne priemerné predĺženie QTc intervalu približne 6 ms, čo sa všeobecne spája s nižším rizikom proarytmie.

V tejto štúdii neboli merania QTc intervalu väčšie ako 480 ms a zvýšenia QTc intervalu neboli väčšie ako 60 ms. V nameraných PR alebo QRS intervaloch na EKG sa nezaznamenali žiadne významné zmeny.

Pri extrapolácii z pozorovaní v tejto štúdii sa dá predpovedať, že i.v. dávka 16 mg, podaná v priebehu 15 minút by spôsobila predĺženie QTc o 9,1 ms (95% interval spoľahlivosti 11,2). Predpokladá sa, že rôzne perorálne dávky a dávkové formy majú účinok na predĺženie QTc menej ako 10 ms.

Napriek rozdielom v stupni predĺženia QT intervalu medzi dávkami, testovanými v tejto štúdii, sa po uvedení lieku na trh objavili hlásenia o predĺžení QT intervalu a TdP u pacientov, ktorí užívali ondansetron v malých a vysokých dávkach .

Výsledky tejto štúdie viedli k novým odporúčaniam, že jednorazová dávka ondansetronu, podaná intravenózne v prevencii CINV u dospelých, nesmie presiahnuť 16 mg (podaná i.v. po dobu najmenej 15 minút).

Tento list nie je komplexná prezentácia profilu rizika ondansetronu. Aktualizované informácie o bezpečnosti si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností lieku v prílohe.

### Ďalšie pokyny pre zdravotníckych pracovníkov

Informujte o tomto liste príslušných kolegov a zdravotnícky personál.


Všetky podozrivé nežiaduce reakcie na ondansetron (Zofran) musia byť nahlásené na ŠÚKL v súlade s národnými pravidlami pre systém spontánneho hlásenia nežiaducich reakcií (Zákon č.362/2011, §68, ods.6 a Metodický pokyn ŠÚKL č.115/2009).

V prípade otázok ohľadom hlásenia nežiaducich účinkov alebo ohľadom nových informácií týkajúcich sa lieku Zofran, sa prosím obráťte na:

PharmDr. Daniela Glancová  
Drug Safety Specialist  
GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 2 4826 1131  
Fax: +421 2 4826 1110  
Mob.:+421 903 209 161  
Email: [daniela.d.glancova@gsk.com](mailto:daniela.d.glancova@gsk.com)

MUDr. Gabriela Gogová  
Medical Advisor Oncology  
GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 2 4826 1223  
Fax: +421 2 4826 1110  
Mob.:+421 903 511 051  
Email: [gabriela.g.gogova@gsk.com](mailto:gabriela.g.gogova@gsk.com)

S pozdravom,

  
MUDr. Tamara Milly

Medical Director spoločnosti GSK

Príloha: Revidované znenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku Zofran injekčný roztok (SmPC) a Písomná informácia o lieku pre pacienta (PIL)

## Príloha č.2

### Návrh aktualizácie častí 4.2 a 5.2 v SPC pre liek Zofran sol inj

---

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

.....

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Zofran je dostupný tiež v liekovej forme na perorálne použitie, čo umožňuje ľahko prispôbiť dávku a spôsob podávania.

#### *Chemoterapiou a rádioterapiou vyvolaná nevoľnosť a vracanie (CINV a RINV)*

Schopnosť jednotlivých protinádorových liečebných režimov vyvolať vracanie sa líši v závislosti od dávky a použitej liekovej kombinácie cytostatík alebo rádioterapie. Výber dávkovacieho režimu sa má stanoviť podľa závažnosti vyvolaného vracania.

#### *CINV a RINV u dospelých*

Odporúčaná intravenózna (i.v.) alebo intramuskulárna (i.m.) dávka Zofranu je 8 mg podaných bezprostredne pred liečbou.

Pri vysoko emetogénnej chemoterapii sa môže použiť maximálna úvodná dávka ondansetronu 16 mg podávaná v i.v. infúzii trvajúcej 15 minút. Nemá sa podať jednorazová i.v. dávka vyššia ako 16 mg.

Účinnosť Zofranu vo vysoko emetogénnej chemoterapii možno zvýšiť jednorazovým pridaním dávky 20 mg dexametazónfosfátu sodného i.v. pred chemoterapiou.

Intravenózne dávky vyššie ako 8 mg a maximálne až do 16 mg sa musia pred podaním rozriediť v 50 ml až 100 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku dextrózy a podávať v infúzii trvajúcej najmenej 15 minút (pozri časť 6.6). 8 mg alebo nižšie dávky ondansetronu sa nemusia riediť a môžu sa podávať pomalou i.v. alebo i.m. injekciou počas najmenej 30 sekúnd.

Po úvodnej dávke ondansetronu sa môžu podať dve ďalšie i.v. alebo i.m. 8 mg dávky v intervale 2 až 4 hodín, alebo trvalá infúzia dávky 1 mg/h až do 24 hodín.

Po prvých 24 hodinách sa odporúča pokračovať v perorálnom podávaní, aby sa predišlo oneskorenému alebo pretrvávajúcemu vracaniu.

.....

#### *CINV a RINV u starších pacientov*

Pacienti nad 65 rokov dobre tolerujú Zofran.

U pacientov vo veku 65 alebo viac rokov sa všetky i.v. dávky majú rozriediť a podávať v infúzii trvajúcej 15 minút a opakované dávky sa majú podávať najmenej v 4-hodinovom intervale.

U pacientov vo veku od 65 do 74 rokov sa po úvodnej 8 mg alebo 16 mg i.v. dávke ondansetronu podanej v infúzii trvajúcej 15 minút môžu podať dve 8 mg dávky v infúzii trvajúcej 15 minút, a to najmenej v 4-hodinovom intervale.

U pacientov vo veku 75 alebo viac rokov nemá úvodná i.v. dávka ondansetronu prekročiť 8 mg podaných v infúzii trvajúcej 15 minút. Po úvodnej 8 mg dávke sa môžu podať dve 8 mg dávky v infúzii trvajúcej 15 minút, a to najmenej v 4-hodinovom intervale (pozri časť 5.2, Osobitné skupiny pacientov - Starší pacienti).

.....

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

.....

- *Starší pacienti*

Skoré štúdie fázy I so zdravými staršími dobrovoľníkmi dokázali malé, vekom podmienené zníženie klírensu a predĺženie eliminačného polčasu ondansetronu. Široká interindividuálna variabilita však mala za následok značné prekryvanie sa farmakokinetických parametrov medzi mladými (vo veku < 65 rokov) a staršími (vo veku ≥ 65 rokov) osobami a nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi mladými a staršími onkologickými pacientmi zaradenými do klinických skúšaní zameraných na CINV, ktoré by podporovali odporúčanie odlišných dávok pre starších pacientov.

Na základe nedávnejšieho modelovania plazmatických koncentrácií ondansetronu a vzťahu medzi expozíciou a odpoveďou sa u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s mladými dospelými predpokladá väčší vplyv na QTcF interval. Pre pacientov starších ako 65 rokov a starších ako 75 rokov sú poskytnuté osobitné informácie týkajúce sa dávkovania. (pozri časť 4.2 - odsek *CINV a RINV u starších pacientov*).

.....