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

Vážený zdravotnícky pracovník,

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

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

Zhrnutie

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac:
- Jednotlivá dávka intravenózného 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 intravenózného 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 (vrátené starším pacientov):
- Opakované intravenózne dávky ondansetrónu sa môžu podávať najmenej v 4-hodinovom intervale.

Nariedenie a intravenózne podávanie u starších pacientov vo veku 65 rokov a viac:
- Všetky intravenózne dávky sa majú rozpuštíť v 50–100 ml fyziológičkeho roztoku NaCl alebo iné 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 viest ku Torsade de Pointes, potenciálneivot ohrozujúcej arytmii. Preto sa v používaní intravenózného ondansetrónu zaviedli nové obmedzenia dávky.

Ďalšie informácie o bezpečnostnom riziku

Ondansetrón sa nemá podávať u pacientov s vrozeným syndromom predĺženia QT intervalu.

Pri podávaní ondansetrónu pacientom s rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu alebo srdcovú arytmiu treba zachovať opatrnosť. Ide o:
- poruchy elektrolytov
- kongestívne zlyhanie srdca
- bradyarytmie
- užívanie liekov, ktoré predlžujú QT interval (vrátane cytotoxických liekov), alebo ktoré môžu
  viest' k poruchám elektrolytov
- užívanie liekov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu.

Pred podaním ondasetrónu treba najprv upraviť hypokaliémiu a hypomagneziémiu.

Pokiaľ ide o odporúčaný perorálny alebo rektálny dávkovanie pri CINV u dospelých a starších pacientov,
nie sú žiadne zmeny.

Pri prevencii a liečbe poopperačnej 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
srdocvej arytmie, vrátane Torsade de Points, pri užívaní ondasetrónu.
List z 1. augusta 2012 sa opiera o výsledky štúdie, ktorá preukázala, že ondasetrón spôsobuje predĺženie
QTc intervalu, závislé od dávky.

Dalšia 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 súhrnou prezentáciou rizikového profilu ondasetrónu. Návrh aktualizácie dotknútých
častí SPC nájdete v Prílohe č.2.

Ďalšie rady pre lekárov
Podeľte sa o informáciách, uvedených v tomto liste, s príslušnými kolegami a zdravotníckym personálom.

Výzva k podávaniu hlášení
Akékoľvek podozrenia na nežiaducu reakcie na Zofran (ondasetrón) hláste, prosím, v súlade s národnými
pravidlami pre systém spontáneho hlásenia nežiaducich reakcií na ŠÚKL: Štátny ústav pre kontrolu liečív,
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

Všetky podozrenia na nežiaduču reakcie, súvisiace s ondasetrónom sa môžu hlásiť aj spoločnosti
GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.: Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava2, tel.:+421 2 482 6 111, fax:+421 2 4826 1110, email: sk-safety@gsk.com

V hlášení uvedte 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

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 časti 4.2. a 5.2 SPC pre liek Zofran sol.inj.
1. augusta 2012

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

Vážený pán doktor/doktorka,

Súhrn

- Jednorazová dávka intravenózneho ondasetronu, 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).

- Ondasetron spôsobuje predĺženie korigovaného QT intervalu (QTc), zachyteného na EKG, závislé od dávky, čo môže viest’ ku Torsade de Pointes, potenciálne život ohrozujúcej poruche rytmu srdca. Vzhľadom na toto možné bezpečnostné riziko sa pri používaní i.v. ondasetronu zaviedli nové obmedzenia dávky.

- Podaniu ondasetronu u pacientov s vrozeným syndrómom predlženého QT intervalu sa treba vyhýbať.

- Pacientom s rizikovými faktormi predĺženia QT intervalu alebo so srdcovou arytmiou treba ondasetron podávať s opatrnosťou. Patrí sem poruchy elektrolytov, kongestívne zlyhanie srdca, bradyarytmie, alebo užívanie iných liekov, ktoré môžu viest’ ku poruchám elektrolytov. Pred podaním ondasetronu treba upraviť hypokaliémiu a hypomagneziémiu.

- Pozornosť sa má venovať súbežnému podaniu ondasetronu s liekmi, vrátane niektorých cytotoxických látkov, ktoré predĺžujú 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 Štátym ústavom pre kontrolu liečiv.

**Ďalšie informácie o bezpečnostnom riziku**

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

Výsledky z nedávno ukončenej štúdie ukazujú, že ondansetron spôsobuje predĺženie QTc, závislé od dávky. Bola to zaslepená, randomizovaná, placebo a aktívne kontrolovaná (moxifloxacín) skrižená 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.

Pри dávke 32 mg, podávané i.v. po dobu 15 minút, bolo maximálny priemerné predĺženie QTc intervalu približne 20 ms. Tento stupeň predĺženia naznačuje, že táto dávka môže u niektorých osôb viest' ku klinickým významným stupňom predĺženia QT intervalu. Pri dávke 8 mg, podávané i.v. po dobu 15 minút, bolo maximálny priemerné predĺženie QTc intervalu približne 6 ms, čo sa všeobecne spája s nižším rizikom proarytmie.

V tejto štúdií 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.

Při extrapolácii z pozorování v tejto štúdií sa dá predpovedať, že i.v. dávka 16 mg, podaná v priebehu 15 minút by spôsobila predĺženie QTc o 9,1 ms (95% interval spoľahlivosť 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 štúdií, 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 kompletná prezentácia profilu rizika ondansetronu. Aktualizované informácie o bezpečnosti sú prečítateľné v súhrne charakteristických vlastností lieku v prílohe.
Ďalšie pokyny pre zdravotníckych pracovníkov

Informujte o tomto liste príslušných kolegov a zdravotnícky personál.

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

V prípade otázok ohľadom hlásenia nežiaducích 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 1161
Email: daniela.d.glancova@sk.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@sk.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 prispôsobiť dávku a spôsob podávania.

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

Schopnosť jednotlivých protinádorových liečebných režimov vyvoláť vracanie sa liši v závislosti od dávky a použitej liekovej kombinácie cytotóxic 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 pretrvávajúcému 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 intervalе (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 zniženie klirensu a predĺženie elimináčného polčasu ondansetronu. Široká interindividuálna variabilita však mala za následok značné prekrývanie 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 skúšači sa 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).

úplný obsah časti 4.2. a 5.2 nájdete v schválenom SPC