

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron Kabi 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje: ondansetroni hydrochloridum dihydricum, což odpovídá ondansetronum 2 mg

Jedna ampulka s 2 ml obsahuje ondansetronum 4 mg.

Jedna ampulka se 4 ml obsahuje ondansetronum 8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý a bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí:

Ondansetron je indikován k prevenci a léčbě nauzey a zvracení vyvolaných cytotoxickou chemoterapií a radioterapií.

Ondansetron je také indikován k prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení (PONV).

Pediatrická populace:

Ondansetron je indikován u dětí ve věku ≥ 6 měsíců k léčbě nauzey a zvracení po chemoterapii (CINV - chemotherapy-induced nausea and vomiting) a k prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení (PONZ) u dětí ve věku ≥ 1 měsíce.

4.2. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

K intravenózní injekci nebo k intravenózní infuzi po zředění.

Návod na ředění přípravku před podáním viz bod 6.6.

Nevolnost a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií (CINV a RINV)

Dospělí

Při léčbě různých druhů rakoviny závisí emetogenní potenciál na dávce a kombinaci cytostatik a radioterapií. Výběr dávkovacího režimu má být určen na základě závažnosti emetogenního potenciálu.

Emetogenní chemoterapie a radioterapie

U pacientů, kteří podstupují emetogenní chemoterapii nebo radioterapii, může být ondansetron podáván intravenózně nebo perorálně.

Doporučená intravenózní dávka je 8 mg ondansetronu pomalou intravenózní injekcí po dobu alespoň 30 vteřin bezprostředně před zahájením léčby.

Jako ochrana proti opožděnému nebo prodlouženému zvracení po prvních 24 hodinách se doporučuje perorální nebo rektální léčba ondansetronem.

O perorálním nebo rektálním použití je referováno v SPC ondansetronu tablet a čípků.

Vysoce emetogenní chemoterapie např. vysoké dávky cisplatiny

Ondansetron může být podán jako jednotlivá 8mg intravenózní dávka bezprostředně před zahájením chemoterapie. Dávky vyšší než 8 mg ale nepřekračující 16 mg ondansetronu mohou být podány pouze intravenózní infuzí po naředění v 50–100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku, přičemž infuze musí trvat alespoň 15 minut. Vzhledem k zvýšenému riziku na dávce závislého prodloužení QT intervalu nesmí jednotlivá dávka přesáhnout 16 mg (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

K léčbě vysoce emetogenní chemoterapie, může být dávka 8 mg podána buď pomalou intravenózní injekcí po dobu alespoň 30 vteřin, následovanou dalšími dvěma 8mg intravenózními dávkami v časovém rozestupu 4 hodiny nebo konstantní infuzí 1 mg/hod po dobu až 24 hodin.

Účinek ondansetronu při léčbě vysoce emetogenní chemoterapie může být zesílen přidáním jednotlivé intravenózní dávky natrium-dexamethason-fosfátu, podaného v dávce 20 mg před chemoterapií.

Doporučuje se perorální nebo rektální léčba ondansetronem jako ochrana proti opožděnému nebo prodlouženému zvracení po dobu prvních 24 hodin.

O perorálním nebo rektálním použití je referováno v SPC ondansetronu tablet a čípků.

Pediatrická populace:

CINV u dětí ve věku \geq 6 měsíců a dospívajících:

Dávka u CINV může být vypočítána podle tělesného povrchu (BSA) nebo tělesné hmotnosti - viz níže. V klinických studiích na pediatrických pacientech byl ondansetron podáván intravenózní infuzí po naředění v 25 až 50 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz Návod k použití přípravku, zacházením s ním a k jeho likvidaci), přičemž infuze trvala po dobu alespoň 15 minut.

Dávkování odvozené od tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním odvozeným od povrchu těla (BSA) (viz bod 4.4).

Ondansetron má být naředěn 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného nebo jiným kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6) a poté podán intravenózně infuzí po dobu alespoň 15 minut.

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o použití ondansetronu k prevenci opožděné nebo prodloužené nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (CINV).

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o použití ondansetronu k léčbě nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií (RINV) u dětí.

Dávkování podle velikosti povrchu těla (BSA):

Ondansetron má být podán jako jednotlivá intravenózní dávka 5 mg/m² bezprostředně před chemoterapií. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

S perorálním podáváním lze začít po 12 hodinách a může pokračovat až 5 dnů. Viz Tab 1 níže. Celková denní dávka nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg.

Tab 1: Dávkování při chemoterapii odvozené od povrchu těla (BSA) – pro děti ve věku ≥ 6 měsíců a dospívající^a

BSA	Den 1 ^{b, c}	Dny 2–6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. a 2 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách	2 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. a 4 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách	4 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. nebo 8 mg i.v. a 8 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách	8 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách

^a Nemusí být dostupné všechny lékové formy.

^b Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg

^c Celková denní dávka podaná během 24 hodin nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg.

Dávkování podle tělesné hmotnosti:

Dávkování odvozené od tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním odvozeným od BSA (viz body 4.4 a 5.1).

Ondansetron má být podán jako jednotlivá intravenózní dávka 0,15 mg/kg bezprostředně před chemoterapií. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

Je možné podat další dvě intravenózní dávky ve 4hodinových intervalech. Celková denní dávka nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg.

S perorálním podáváním lze začít po 12 hodinách a lze s ním pokračovat až po dobu 5 dnů. Viz Tab 2 níže.

Tab 2: Dávkování při chemoterapii odvozené od tělesné hmotnosti - pro děti ve věku ≥ 6 měsíců a dospívající^a

Těl. hmotnost	Den 1 ^{b, c}	Dny 2–6 ^c
≤ 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg každé 4 hodiny	2 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách
> 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg každé 4 hodiny	4 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách

^a Nemusí být dostupné všechny lékové formy.

^b Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg

^c Celková denní dávka podaná během 24 hodin nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let až 74 let může být dávkovací režim stejný jako u dospělých pacientů. Veškeré intravenózní dávky musí být naředěny v 50–100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) a podány infuzí po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů ve věku 75 let nebo starších nesmí být počáteční intravenózní dávka ondansetronu vyšší než 8 mg. Veškeré intravenózní dávky musí být naředěny v 50–100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) a podány infuzí po dobu alespoň 15 minut. Počáteční dávka 8 mg může být následována dvěma dalšími intravenózními dávkami o velikosti 8 mg podanými infuzí po dobu alespoň 15 minut s časovým rozestupem alespoň 4 hodiny (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Žádná úprava denní dávky, frekvence dávkování nebo cesty podání není požadována.

Porucha funkce jater

Clearance ondansetronu je značně snížena a sérový poločas je značně prodloužen u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater. U těchto pacientů nesmí být překročena celková denní dávka 8 mg.

Pacienti s poruchou metabolismu sparteinu/debrisočinu

Eliminační poločas ondansetronu není u pacientů s poruchou metabolismu sparteinu/debrisočinu změněn. Tudíž se u takovýchto pacientů hladina expozice po opakovaných dávkách neliší od té u běžné populace. Není požadována žádná úprava denní dávky nebo frekvence dávkování.

Pooperační nauzea a zvracení (PONV)

Dospělí:

Prevence PONV

K prevenci pooperační nauzey a zvracení je doporučena jednotlivá injekční dávka 4 mg ondansetronu podávaná pomalou intravenózní injekcí při navození anestezie.

Léčba již vzniklého PONV

K léčbě vzniklého PONV se doporučuje podávat jednotlivou dávku 4 mg pomalou intravenózní injekcí.

Pediatriká populace:

Pooperační nauzea a zvracení u dětí ve věku \geq 1 měsíce a dospívajících

K prevenci PONV u pediatrických pacientů podstupujících chirurgický zákrok při celkové anestezii, může být jednotlivá dávka od 0,1 mg/kg až do maximálně 4 mg ondansetronu podána pomalou intravenózní injekcí (po dobu alespoň 30 vteřin) buď před, při nebo po navození anestezie.

K léčbě PONV u pediatrických pacientů po operaci v celkové anestezii může být podána jednotlivá dávka ondansetronu pomalou intravenózní injekcí (alespoň po dobu 30 vteřin) o velikosti 0,1 mg/kg až maximálně 4 mg.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití ondansetronu k léčbě pooperačního zvracení u dětí mladších 2 let.

Starší pacienti:

S použitím ondansetronu jsou omezené zkušenosti při prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení (PONV) u starších pacientů, ale ondansetron je dobře tolerován u pacientů starších 65 let, kteří dostávají chemoterapii.

Speciální populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Není požadována úprava denní dávky, ani frekvence dávkování, ani cesty podání.

Pacienti s poruchou funkce jater

Clearance ondansetronu je značně snížena a sérový poločas značně prodloužen u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater. U těchto pacientů celková denní dávka nesmí překročit 8 mg.

Pacienti s poruchou metabolismu sparteinu/debrisočinu

Eliminační poločas ondansetronu není změněn u pacientů s poruchou metabolismu sparteinu a debrisočinu. Tudíž u takovýchto pacientů se hladina expozice po opakovaných dávkách neliší od té u běžné populace. Není požadována žádná úprava denní dávky nebo frekvence dávkování.

4.3. Kontraindikace

Souběžné použití apomorfínu (viz Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Hypersenzitivita na jakoukoli složku tohoto přípravku.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce byla hlášena u pacientů, u nichž se projevila hypersenzitivita na jiné selektivní antagonisty 5-HT₃ receptorů.

Respirační příhody je třeba léčit symptomaticky a lékaři jim mají věnovat zvláštní pozornost coby prodromům hypersenzitivních reakcí.

Ondansetron prodlužuje QT interval úměrně s dávkou (viz farmakologické vlastnosti).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených ondansetronem hlášeny také případy torsade de pointes. Ondansetron nesmí být podáván pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. Ondansetron má být s opatrností podáván pacientům, u kterých se rozvinul prodloužený QT interval nebo pacientům s rizikem prodloužení QT intervalu včetně pacientů s poruchou elektrolytové rovnováhy, s kongestivním srdečním selháním, s bradyarytmií nebo pacientů používajících jiné léčivé přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu nebo poruchu elektrolytové rovnováhy.

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 musí být před podáním ondansetronu upraveny.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy popisující pacienty se serotoninovým syndromem (zahrnující změnu duševního stavu, autonomní nestabilitu a neuromuskulární abnormality) po současném použití ondansetronu a jiných serotoninergních léčivých přípravků (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)). Jestliže je současná léčba ondansetronem a jinými serotoninergními léky klinicky povolena, doporučuje se adekvátní sledování pacienta.

Jelikož je známo, že ondansetron zvyšuje čas potřebný pro průchod tlustým střevem, pacienti se známky subakutní obstrukce střev musejí být po podání ondansetronu sledováni.

U pacientů s chirurgickým zákrokem na tonsilách může ondansetron podaný jako prevence nevolnosti a zvracení maskovat okultivní krvácení. Proto mají být tito pacienti po podání ondansetronu pečlivě sledováni.

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

Pediatrická populace:

Pediatrickí pacienti, kterým je podáván ondansetron spolu s hepatotoxicky působícími chemoterapeutickými látkami, mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k poškození jater.

CINV

Při výpočtu dávky v mg/kg tělesné hmotnosti a podání tří dávek v 4hodinových intervalech bude celková denní dávka vyšší, než když se podá jednotlivá dávka 5 mg/m² následovaná perorální dávkou.

Srovnání účinnosti těchto dvou rozdílných dávkovacích režimů nebylo předmětem klinického hodnocení. Zkřížená srovnávací studie ukazuje podobnou účinnost u obou režimů (viz bod 5.1).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebylo pozorováno, že ondansetron indukuje nebo inhibuje metabolismus jiných současně běžně podávaných léků. Specifické studie ukazují, že je-li ondansetron podán s alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanilem, tramadolem, morfinem, lidokainem a thiopentalem nebo propofolem, k interakcím nedochází.

Ondansetron je metabolizován několika jaterními enzymy cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Vzhledem k existenci většího počtu enzymů schopných metabolizovat ondansetron, je inhibice enzymu nebo snížená aktivita jednoho enzymu (např. při geneticky daný nedostatek CYP2D6) obvykle kompenzována jinými enzymy a má tedy mít za následek pouze malou nebo nevýznamnou změnu v celkové clearance ondansetronu nebo v požadavku na dávku.

Použití ondansetronu s léčivými přípravky prodlužujícími QT interval může vést k dalšímu prodloužení QT intervalu. Současné podávání ondansetronu s kardiotoxickými léčivými přípravky (např. antracykliny, jako je doxorubicin, daunorubicin nebo trastuzimab), antibiotiky (jako je erytromycin nebo ketokonazol), antiarytmiky (jako je amiodaron) a betablokátory (jako je atenolol nebo timolol) může zvýšit riziko arytmií (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy popisující pacienty se serotoninovým syndromem (zahrnující změnu duševního stavu, autonomní nestabilitu a neuromuskulární abnormality) po současném použití ondansetronu a jiných serotoninergních léčivých přípravků (včetně SSRI a SNRI). (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Apomorfín

Z důvodu nahlášených případů výrazné hypotenze a ztráty vědomí po podání ondansetronu současně s apomorfín-hydrochloridem je současné podání apomorfinu kontraindikováno.

Fenytoin, karbamazepin a rifampicin

U pacientů léčených silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoinem, karbamazepinem a rifampicinem), byla clearance ondansetronu po perorální podání zvýšena a koncentrace ondansetronu v krvi snížena.

Tramadol

Údaje z menších klinických studií naznačují, že ondansetron může snižovat analgetický účinek tramadolu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Je třeba, aby ženy ve fertilním věku zvážily použití antikoncepce.

Těhotenství

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 zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky. Ondansetron se během prvního trimestru těhotenství nemá podávat.

Kojení

Testy prokázaly, že ondansetron prostupuje do mléka kojících samic. Proto se doporučuje, aby matky užívající ondansetron nekojily své děti.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o účincích ondansetronu na lidskou plodnost.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při psychomotorickém testování ondansetron nezhoršuje výkonnost ani nenavozuje sedaci. Vzhledem k farmakologickým vlastnostem ondansetronu se škodlivé účinky na takovéto aktivity nepředpokládají.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky řazené podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu jsou uvedeny níže. Četnosti výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Velmi časté, časté a méně časté příhody byly stanoveny na základě údajů z klinických studií. Použití placebo bylo vzato v úvahu. Vzácné a velmi vzácné příhody byly stanoveny z údajů hlášení získaných po uvedení ondansetronu na trh.

Následující četnosti výskytu se vztahují ke standardně doporučeným dávkám ondansetronu dle indikací a lékové formy.

<u>Velmi časté</u> $\geq 1/10$	<u>Časté</u> $\geq 1/100$ až $< 1/10$	<u>Méně časté</u> $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	<u>Vzácné</u> $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	<u>Velmi vzácné</u> $< 1/10000$	<u>Není známo</u>
Poruchy imunitního systému					
			časné reakce z přecitlivělosti, někdy závažné včetně anafylaxe		
Poruchy nervového systému					
bolest hlavy		záchvaty, poruchy pohybu (včetně extrapyramidových reakcí jako jsou dystonické reakce, okulogyrické krize a dyskinesie) ¹	závratě během rychlého i.v. podání		
Poruchy oka					
			přechodné poruchy zraku (např. rozmazané vidění) převážně během i.v. podání	přechodná slepota převážně během i.v. podání ²	
Srdeční poruchy					
		arytmie, bolest na hrudi s nebo bez deprese	prodloužení QT intervalu (včetně torsade de		ischemie myokardu (viz bod 4.4)

		úseku ST, bradykardie	pointes)		
Cévní poruchy					
	citlivost na teplo nebo návaly horka	hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					
		škytavka			
Gastrointestinální poruchy					
	zácpa				
Poruchy jater a žlučových cest					
		asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů ³			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
	lokální reakce v místě i.v. podání				

1. Pozorovány bez známek trvalých klinických následků
2. Většina nahlášených případů slepoty odezněla během 20 minut. Většina pacientů užívala chemoterapeutické látky, včetně cisplatinu. Některé případy přechodné slepoty byly označeny jako kortikálního původu.
3. Tyto příhody byly obvykle pozorovány u pacientů podstupujících chemoterapii cisplatinou.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byl srovnatelný s profilem u dospělých.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Symptomy a příznaky

K dispozici jsou omezené zkušenosti s předávkováním ondansetronem. U většiny případů byly příznaky podobné těm, které byly hlášeny u pacientů užívajících doporučené dávky (viz *Nežádoucí účinky*). Hlášené projevy zahrnují poruchy vidění, těžkou zácpu, hypotenzi a vazovagální epizodu s přechodným AV blokem II. stupně.

Ondansetron prodlužuje QT interval úměrně s dávkou. V případě předávkování se doporučuje sledovat 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 serotoninovému syndromu.

Léčba

Proti ondansetronu neexistuje žádné specifické antidotum, z toho důvodu musí být v případě podezření na předávkování poskytnuta dle potřeby symptomatická a podpůrná léčba.

Použití kořene hlavěnky k léčbě předávkování ondansetronem se nedoporučuje, protože pacienti pravděpodobně nebudou reagovat v důsledku antiemetického účinku samotného ondansetronu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a antinausetika, antagonisté serotoninu (5HT₃)
ATC kód: A04AA01.

Ondansetron je účinný, vysoce selektivní antagonist 5HT₃ receptorů.

Přesný způsob účinku působícího proti nevolnosti a zvracení není dosud znám. Cytostatika a radioterapie mohou působit uvolnění 5HT v tenkém střevě a způsobovat tak reflex zvracení aktivací vagálních aferentních vláken prostřednictvím 5HT₃ receptorů. Ondansetron blokuje iniciaci tohoto reflexu. Aktivace vagálních aferentních vláken může také způsobit uvolnění 5HT v area postrema, uložené na spodní části čtvrté komory, a způsobit tak zvracení centrálním mechanismem. Tudiž účinek ondansetronu proti nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií a radioterapií je pravděpodobně způsoben jeho antagonistickým působením na 5HT₃ receptory lokalizované na neuronech periferním i centrálním nervovém systému.

Mechanismus účinku u pooperační nevolnosti a zvracení není znám, ale mohou tam být společné cesty s cytostatiky vyvolávajícími nevolnost a zvracení.

Ondansetron neovlivňuje plazmatickou koncentraci prolaktinu. Úloha ondansetronu při zvracení vyvolaném opiáty nebyla stanovena.

Účinek ondansetronu na QT interval byl hodnocen v rámci dvojité zaslepené, randomizované, placebem a pozitivně (moxifloxacin) kontrolované zkřížené studie u 58 zdravých dospělých mužů a žen. Ondansetron byl podáván intravenózně infuzí v dávkách 8 mg a 32 mg po dobu 15 minut. Při nejvyšší testované dávce 32 mg byla maximální průměrná odchylka (při horní hranici 90 % intervalu spolehlivosti) QTcF od výchozí hodnoty po odečtení hodnot placeba 19,6 (21,5) ms. Při nejnižší testované dávce 8 mg byla maximální průměrná odchylka (při horní hranici 90 % intervalu spolehlivosti) QTcF od výchozí hodnoty po odečtení hodnot placeba 5,8 (7,8) ms. V této studii nebyly stanoveny hodnoty QTcF větší než 480 ms a prodloužení QTcF nebylo větší než 60 ms. Nebyly pozorovány signifikantní změny PR a QRS intervalu na EKG.

Pediatrická populace

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií (CINV)

Účinnost ondansetronu při léčbě zvracení a nauzey vyvolaných chemoterapií při léčbě rakoviny byla hodnocena ve dvojité zaslepené, randomizované klinické studii u 415 pacientů ve věku 1 až 18 let (S3AB3006). Během chemoterapie pacienti dostávali buď ondansetron 5 mg/m² intravenózně + 4 mg ondansetronu perorálně po 8–12 hodinách nebo ondansetron v dávce 0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně po 8–12 hodinách. Po ukončení chemoterapie obě skupiny užívaly 4 mg ondansetronu ve formě sirupu dvakrát denně po dobu 3 dnů. Kompletní kontroly zvracení v den, kdy

byla chemoterapie snášena nejhůře, bylo dosaženo u 49 % pacientů (5 mg/m² intravenózně + ondansetron 4 mg perorálně) a u 41 % pacientů (0,45 mg/m² intravenózně + placebo perorálně). Po ukončení chemoterapie obě skupiny užívaly 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.

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrovaná studie (S3AB4003) u 438 pacientů ve věku 1 až 17 let prokázala úplnou kontrolu zvracení v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře u:

- 73 % pacientů, kterým byl ondansetron podáván intravenózně v dávce 5 mg/m² současně s 2 až 4 mg dexamethasonu perorálně
- 71 % pacientů, kterým byl ondansetron podáván ve formě sirupu v dávce 8 mg současně s 2 až 4 mg dexamethasonu perorálně během chemoterapie.

Po ukončení chemoterapie byly oběma skupinám podávány 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, nesrovnávací studii s jednou větví (S3A4320). Všem dětem byly podány intravenózně 3 dávky ondansetronu 0,15 mg/kg, dávka se podávala 30 minut před zahájením chemoterapie, poté za 4 a za 8 osm hodin od podání první dávky. Kompletní kontroly zvracení bylo dosaženo u 56 % pacientů.

Jiná otevřená, nesrovnávací, studie s jednou větví (S3A239) zkoumala účinnost jedné intravenózní dávky ondansetronu 0,15 mg/kg následované dvěma perorálními dávkami ondansetronu o velikosti 4 mg pro děti ve věku < 12 let a 8 mg pro děti ve věku ≥ 12 let (celkový počet dětí n=28). Kompletní kontroly zvracení bylo dosaženo u 42 % pacientů.

Prevence pooperační nauzey a zvracení (PONV)

Účinnost jedné dávky ondansetronu při prevenci pooperační nauzey a zvracení byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrované studii u 670 dětí ve věku 1 až 24 měsíců (věk ≥ 44 týdnů od početí, hmotnost ≥ 3 kg). Pacienti začlenění do studie podstoupili plánovanou operaci v celkové anestezii a jejich ASA status byl ≤ III. Jedna dávka ondansetronu 0,1 mg/kg byla podána do pěti minut po úvodu do anestezie. Podíl pacientů, kteří prodělali alespoň jednu epizodu zvracení během 24hodinového hodnocení (ITT) byl vyšší u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, než u těch, kterým byl podán ondansetron (28 % vs. 11 %, p<0,0001).

Byly provedeny čtyři dvojitě zaslepené, placebem kontrované studie u 1469 chlapců a dívek (ve věku 2 až 12 let) podstupujících celkovou anestezii. Pacienti byli randomizováni a obdrželi buď jednu intravenózní dávku ondansetronu (0,1 mg/kg pro pediatrické pacienty vážící 40 kg či méně, 4 mg pro pediatrické pacienty vážící více než 40 kg; počet pacientů=735) nebo placebo (počet pacientů=734). Hodnocený léčivý přípravek byl podáván po dobu alespoň 30 sekund bezprostředně před nebo po navození anestezie. Ondansetron byl výrazně účinnější než placebo při prevenci nevolnosti a zvracení. Výsledky těchto studií jsou shrnuty v Tabulce 3.

Tabulka 3: Prevence a léčba PONV u pediatrických pacientů - odpověď na léčbu v průběhu 24 hodin

Studie	Cílový parametr	ondansetron %	placebo %	hodnota p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	bez nevolnosti	64	51	0,004

S3GT11	bez zvracení	60	47	0,004
--------	--------------	----	----	-------

CR = bez zvracení, bez nutnosti „záchranné terapie“ či přerušování léčby

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti u ondansetronu jsou nezměněné i při opakovaných dávkách. Přímá souvislost s plazmatickou koncentrací a antiemetickým účinkem nebyla stanovena.

Absorpce

Po podání 4 mg ondansetronu intravenózní infuzí po dobu 5 minut je maximální plazmatická koncentrace přibližně 65 ng/ml.

Distribuce

Dispozice ondansetronu v organismu po perorálním, intramuskulárním (i.m.) a intravenózním (i.v.) podání je podobná s distribučním objemem v ustáleném stavu o velikosti přibližně 140 l. Ekvivalentní systémové expozice je dosaženo po i.m. a i.v. podání ondansetronu.

Ondansetron nevykazuje vysoký stupeň vazby na proteiny (70–76%).

Biotransformace

Ondansetron je odstraňován ze systémového oběhu především jaterním metabolismem prostřednictvím četných enzymatických cest. Nepřítomnost enzymu CYP2D6 (debrisochinový polymorfismus) nemá vliv na farmakokinetiku ondansetronu.

Eliminace

Méně než 5 % absorbované dávky je vyloučeno v nezměněné formě močí. Terminální poločas je kolem 3 hodin.

Speciální populace

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

U pediatrických pacientů ve věku od 1 do 4 měsíců (n=19), kteří podstoupili chirurgický zákrok, byla clearance vztažená na tělesnou hmotnost přibližně o 30 % nižší než u pacientů ve věku od 5 do 24 měsíců (n=22), ale srovnatelná s pacienty ve věku 3 až 12 let. U populace pacientů ve věku 1 až 4 měsíců byl nalezen průměrný biologický poločas 6,7 hod ve srovnání s 2,9 hodinami u pacientů ve věku 5 až 24 měsíců a ve věku 3–12 let. Rozdíly ve farmakokinetických parametrech u populace pacientů ve věku 1 až 4 měsíců mohou být částečně vysvětleny vyšším podílem celkové tělesné vody u novorozenců a kojenců a vyšším distribučním objemem ve vodě rozpustné léky, jako je ondansetron.

U pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 let, podstupujících plánovaný chirurgický zákrok v celkové anestezii, byly absolutní hodnoty jak clearance, tak distribučního objemu ondansetronu sníženy ve srovnání s hodnotami u dospělých pacientů. Oba parametry se zvyšovaly lineárně s tělesnou hmotností a u dětí ve věku 12 let dosahovaly hodnot jako u mladých dospělých. Po normalizaci hodnot clearance a distribučního objemu podle tělesné hmotnosti, byly hodnoty těchto parametrů podobné mezi různými věkovými skupinami populace. Dávkování stanovované na základě tělesné hmotnosti kompenzuje změny související s věkem a je účinné ve standardizaci systémové expozice u pediatrických pacientů.

Populační farmakokinetická analýza po intravenózním podání ondansetronu byla provedena u 428 subjektů (u onkologických pacientů, pacientů po operaci a zdravých dobrovolníků) ve věku od 1 měsíce do 44 let. Na základě této analýzy byla systémová expozice (AUC) ondansetronu po perorálním nebo i.v. podání u dětí a dospívajících srovnatelná jako u dospělých, s výjimkou kojenců ve věku od 1 do 4 měsíců. Distribuční objem odpovídal věku a byl nižší u dospělých než u kojenců a dětí. Clearance odpovídala tělesné hmotnosti ale nikoli věku s výjimkou kojenců ve věku 1 až 4 měsíců. Je obtížné určit, zda-li došlo k dalšímu snížení clearance v souvislosti s věkem u kojenců ve věku 1 až 4 měsíců nebo šlo

jen o rozptyl spojený s nízkým počtem subjektů v této věkové skupině. Jelikož pacienti mladší 6 měsíců budou dostávat při PONZ pouze jednotlivou dávku, snížená clearance pravděpodobně nebude klinicky relevantní.

Starší pacienti

V časných studiích fáze I na zdravých starších dobrovolnících byl pozorován s věkem související mírný pokles clearance ondansetronu a nárůst jeho biologického poločasu. Široká interindividuální variabilita však vedla ke značným překryvům farmakokinetických parametrů mezi mladšími (≤ 65 let) a staršími osobami (≥ 65 let) a celkově nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi mladšími a staršími onkologickými pacienty, zařazenými do CINV klinických studií, které by podporovaly odlišné dávkování u starších pacientů. Na základě nedávno provedených modelů plasmatické koncentrace ondansetronu a odpovědi na jeho expozici se předpokládá větší vliv ondansetronu na QTcF u pacientů ≥ 75 let než u mladších dospělých. Speciální informace o dávkování jsou uvedeny u pacientů starších 65 let a u pacientů starších 75 let (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–60 ml/min) jsou jak systémová clearance, tak distribuční objem sníženy po intravenózní aplikaci ondansetronu. Výsledkem je mírný klinicky nevýznamný nárůst eliminačního poločasu (5,4 hodin). Studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří jsou na pravidelné hemodialýze (studie mezi dialýzami) ukázala, že farmakokinetika ondansetronu je po i.v. podání prakticky nezměněna.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je systémová clearance ondansetronu značně snížena eliminačním poločasem prodloužen (15–32 hodin).

Rozdíly mezi pohlavími

Při podávání ondansetronu byly prokázány rozdíly v závislosti na pohlaví. Ženy vykazují větší míru a rozsah absorpce po podání perorální dávky a nižší systémovou clearance a distribuční objem (vztaženo na jednotku tělesné hmotnosti).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ondansetron a jeho metabolity se hromadily v mléce potkanů a poměr mléko/plazma byl 5,2:1.

Studium klonovaných lidských srdečních iontových kanálů ukázalo, že ondansetron má potenciál ovlivňovat srdeční repolarizaci blokováním HERG draselných kanálů. Klinická relevance tohoto zjištění je nejistá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

chlorid sodný, dihydrát citronanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, voda pro injekci.

6.2. Inkompatibility

Injekční roztok ondansetronu nesmí být podán stejnou injekční stříkačkou nebo infuzí používanou pro jiné léky.

Injekční roztok ondansetronu smí být mísen pouze s infuzními roztoky uvedenými v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

Před otevřením:

4 roky

Injekce:

Po prvním otevření musí být léčivý přípravek použit okamžitě.

Infuze:

Chemická a fyzikální stabilita byla doložena na 48 hodin při teplotě 25 °C s roztoky uvedenými v bodě 6.6.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou na zodpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Zředěné roztoky musí být při uchovávání chráněny před světlem.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampulky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Typ I čiré skleněné ampulky

2 ml: velikost balení: 1, 5 a 10 ampulek

4 ml: velikost balení: 1, 5 a 10 ampulek

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ondansetron Kabi může být naředěn následujícími infuzními roztoky:

Roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9% w/v)

Roztok glukózy 50 mg/ml (5% w/v)

Roztok mannitolu 100 mg/ml (10% w/v)

Roztok Ringer laktátu

Zředěné roztoky se musí uchovávat tak, aby byly chráněny před světlem.

Poznámka:

Injekční roztok ondansetronu v ampulkách nesmí být sterilizován v autoklávu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

20/241/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 7. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 6. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 2. 2022