

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron Teva 8 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg ondansetronu ve formě dihydrátu ondansetron-hydrochloridu..

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 177,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté oválné potahované tablety s vytlačeným „8“ na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí

- Nausea a zvracení způsobené protinádorovou chemoterapií a radioterapií.
- Prevence a léčba pooperační nauzey a zvracení.

Děti a dospívající

- Ondansetron je indikován k léčbě nauzey a zvracení vyvolaných protinádorovou chemoterapií u dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců do 17 let.
- Nebyly provedeny žádné studie o použití perorálně podávaného ondansetronu u dětí k prevenci nebo léčbě pooperační nauzey a zvracení; Za tímto účelem lze doporučit intravenózní (i.v.) injekci.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Nausea a zvracení, způsobené chemoterapií a radioterapií (CINV a RINV)

Intensita nevolnosti a zvracení při protinádorové léčbě se liší podle dávek a kombinací v použitých chemoterapeutických a radioterapeutických režimech. Způsob podání a dávkovací režim mají být stanoveny na základě závažnosti emetogenní výzvy.

Dospělí

Doporučená perorální dávka je 8 mg užívaná 1-2 hodiny před chemoterapií nebo radiační léčbou, poté 8 mg každých 12 hodin po dobu maximálně 5 dnů.

U pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií, jako je například cisplatina podávaná ve vysokých dávkách, lze použít jednu perorální dávku až 24 mg ondansetronu spolu s 12 mg perorálního dexamethason-fosfátu sodného nebo ekvivalentu, 1 až 2 hodiny před chemoterapií.

Po prvních 24 hodinách, může pokračovat *perorální* léčba ondansetronem po dobu až 5 dnů po léčebné kúře.

Doporučená perorální dávka je 8 mg podávaná dvakrát denně.

Pediatrická populace (ve věku 6 měsíců až 17 let)

Dávka se při této indikaci vypočítává podle velikosti tělesného povrchu (BSA) nebo podle tělesné hmotnosti – viz níže. V pediatrických klinických studiích byl ondansetron podáván intravenózně infuzí naředěný v 25 až 50 ml fyziologického roztoku nebo jiné kompatibilní infuzní tekutině a podáván nejméně po dobu 15 minut. Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním vypočteným dle BSA.

K dispozici nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se použití ondansetronu v indikaci prevence opožděné nebo dlouhodobé CINV. K dispozici též nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií týkající se použití 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 nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

Tabulka 1: Dávkování vypočtené podle velikosti tělesného povrchu při CINV (věk 6 měsíců- 17 let)

BSA	Den 1 ^{a,b}	Dny 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v., + 2 mg ve formě sirupu za 12 hodin	2 mg ve formě sirupu vždy po 12 hodinách
≥ 0,6 m ² až ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v., + 4 mg ve formě sirupu nebo tablet za 12 hodin	4 mg ve formě sirupu nebo tablet vždy po 12 hodinách
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. nebo 8 mg i.v. + 8 mg ve formě sirupu nebo tablet za 12 hodin	8 mg ve formě sirupu nebo tablet vždy po 12 hodinách

^a Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

^b Celková dávka během 24 hodin nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti

Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním vypočteným dle BSA.

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 ve 4-hodinových 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 dávka během 24 hodin nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

Tabulka 2: Dávkování vypočtené podle tělesné hmotnosti při CINV (věk od ≥ 6 měsíců do 17 let). a dospívajících

Tělesná hmotnost	Den 1 ^{a,b}	Dny 2-6 ^b
≤ 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. po 4 hodinách	2 mg ve formě sirupu vždy po 12 hodinách
> 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. po 4 hodinách	4 mg ve formě sirupu nebo tablet vždy po 12 hodinách

a. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

b. Celková dávka během 24 hodin nesmí překročit velikost dávky pro dospělé, tj. 32 mg.

Starší pacienti

Nejsou vyžadovány žádné změny perorálního dávkování nebo frekvence podávání.

Informace týkající se další speciální populace naleznete v části „Pooperační nauzea a zvracení (PONV)“.

Pooperační nauzea a zvracení (PONV)

Dospělí

V prevenci pooperační nauzey a zvracení lze ondansetron podávat per os nebo ve formě intravenózní injekce.

Pro prevenci PONV je doporučená perorální dávka 16 mg, podaná 1 hodinu před anestezii.

Pro léčbu vzniklé pooperační nauzey (PONV) a zvracení se doporučuje podání formou injekce.

Pediatrická populace (ve věku od 6 měsíců do 17 let)

Nebyly provedeny žádné studie s použitím perorálně podávaného ondansetronu k prevenci a léčbě PONV.

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

Pro použití ondansetronu v prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení u dětí mladších 2 let není dostatek informací.

Starší pacienti

Zkušenosti s používáním ondansetronu při prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení (PONV) u starších pacientů jsou omezené, ondansetron je však velmi dobře snášen u pacientů starších 65 let, kteří podstupují chemoterapii.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nejsou potřebné žádné změny denní dávky, dávkovací frekvence ani způsobu podání.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středním až závažným poškozením jaterních funkcí je clearance ondansetronu signifikantně snížena a sérový poločas signifikantně prodloužen. U těchto pacientů se nesmí překročit celková denní dávka 8 mg.

Pacienti s nedostatečným metabolismem sparteinu/debrisočinu

U osob, které nedostatečně metabolizují spartein a debrisočin, není poločas eliminace ondansetronu narušen. V důsledku toho vede opakované podávání u takových pacientů k expozičním hladinám, které nejsou odlišné od běžné populace. Nejsou potřebné žádné úpravy denních dávek ani četnosti podávání.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3. Kontraindikace

Současné podávání s apomorfinem (viz bod 4.5).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek se nesmí používat u dětí s povrchem těla menším než 0,6 m² nebo s tělesnou hmotností do 10 kg. Pro tuto skupinu pacientů jsou k dispozici vhodnější léčivé formy s nižším obsahem léčivé látky.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly hlášeny reakce přecitlivělosti u pacientů se známou přecitlivělostí na jiné selektivní antagonisty 5-HT₃ receptorů. Respirační příznaky se léčí symptomaticky a má jim být věnována zvláštní pozornost, neboť se může jednat o předzvěst hypersenzitivních reakcí.

V závislosti na dávce ondansetron prodlužuje QT interval (viz bod 5.1). U pacientů užívajících ondansetron byly během postmarketingového sledování hlášeny případy torsade de pointes. U pacientů s vrozeným syndromem prodlouženého QT intervalu je potřeba vyvarovat se podávání ondansetronu.

Ondansetron má být podáván s opatrností pacientům, kteří mají nebo u nichž může dojít k prodloužení QTc, včetně pacientů s elektrolytovými abnormalitami, kongestivním srdečním selháním, bradyarytmiemi nebo pacientů užívajících další léčivé přípravky, které mohou vést k prodloužení QT intervalu nebo elektrolytovým abnormalitám.

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.

Hypokalemii a hypomagnezemií je třeba před zahájením podávání ondansetronu upravit.

Vyskytla se postmarketingová hlášení popisující pacienty se serotoninovým syndromem (včetně změn duševního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit) po současném použití ondansetronu a dalších serotonergních látek (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)). Pokud je současná léčba ondansetronu s dalšími serotonergními látkami klinicky oprávněná, doporučuje se odpovídající sledování pacientů.

Protože je známo, že ondansetron prodlužuje dobu průchodu tlustým střevem, musí být pacienti se známkami subakutní střevní obstrukce po podání pečlivě sledováni.

U pacientů podstupujících adenotonsilární zákrok může prevence nevolnosti a zvracení maskovat okultní krvácení. Takovéto pacienty je tudíž nutno po podání ondansetronu pečlivě sledovat.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti, kteří dostávají ondansetron během hepatotoxické chemoterapie, mají být pozorně monitorováni kvůli zhoršeným jaterním funkcím.

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neexistují žádné známky toho, že by ondansetron indukoval nebo inhiboval metabolismus jiných léčivých přípravků, se kterými je obvykle souběžně podáván. Specifické studie prokázaly, že nevznikají žádné interakce, pokud je ondansetron podáván s alkoholem, temazepamem, furosemidem, tramadolem, alfentanilem, morfinem, lidokainem, thiopentalem nebo propofolem.

Ondansetron je metabolizován několika jaterními enzymy cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Vzhledem k existenci několika jaterních enzymů metabolizujících ondansetron je inhibice nebo snížená aktivita jednoho enzymu (například při genetické deficienci enzymu CYP2D6) za normálních okolností kompenzována jinými enzymy a nezpůsobuje většinou žádnou nebo pouze malou změnu clearance ondansetronu nebo potřeby dávkování.

Použití ondansetronu s léčivými přípravky prodlužujícími QT interval může mít za následek další prodloužení QT intervalu. Současné podání ondansetronu s kardiotoxickými látkami (např. anthracykliny) může zvýšit riziko arytmií. Současné používání ondansetronu s léčivými přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu a/nebo poruchy elektrolytové rovnováhy, má být prováděno s opatrností.

Apomorfín

Současné podávání ondansetronu s apomorfinem je kontraindikováno na základě hlášení o těžké hypotenzi a ztrátě vědomí při současném podání ondansetronu s apomorfin-hydrochloridem.

Fenytoin, karbamazepin a rifampicin

U pacientů léčených silnými induktory CYP3A4 (například fenytoin, karbamazepin a rifampicin) byla perorální clearance ondansetronu zvýšena a koncentrace ondansetronu v krvi byly sníženy.

Serotonergní léky (např. SSRI a SNRI)

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy pacientů se serotoninovým syndromem (včetně změněného duševního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit) po souběžném užívání ondansetronu a dalších serotonergních léků (včetně SSRI a SNRI) (viz bod 4.4).

Tramadol: Podle údajů z malých studií 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 nebo nepřímé škodlivé účinky.

Ondansetron se během prvního trimestru těhotenství nemá podávat.

Kojení

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ondansetron nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při psychomotorických testech ondansetron neměl negativní vliv na výkon ani nezpůsobil útlum. Na základě farmakologie ondansetronu nelze předpokládat žádné škodlivé účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou rozděleny následovně:

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 ($< 1/10\,000$; včetně ojedinělých případů), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky vycházejí zejména z údajů klinických studií. Incidence u placeba byly brány v úvahu. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly většinou zaznamenány v rámci postmarketingového hlášení.

Následující frekvence jsou stanoveny při standardních doporučených dávkách ondansetronu.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Okamžité hypersenzitivní reakce, někdy i těžkého stupně, včetně anafylaxe. Anafylaxe může být fatální.

Rovněž byly pozorovány hypersenzitivní reakce u pacientů s přecitlivělostí na jiné selektivní antagonisty receptorů 5-HT₃.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: záchvaty, pohybové poruchy, akutní kritické poruchy okulomotorického systému s odchylkou pohledu [okulogyrická krize]¹ a dyskineze)¹, která však zůstala bez prokázaných trvalých klinických následků

Vzácné: závrať převážně během rychlého intravenózního podání

Poruchy oka

Vzácné: přechodné poruchy vidění (např. rozmazané vidění) převážně během intravenózního podání

Velmi vzácné: přechodná slepota, především po intravenózním podání²

Srdeční poruchy

Méně časté: arytmie, bolest na hrudi (s depresí ST segmentu nebo bez ní), bradykardie

Vzácné: prodloužení QTc (včetně Torsade de pointes)

Není známo: ischemie myokardu (viz. bod 4.4)

Cévní poruchy

Časté: pocit horka, zrudnutí

Méně časté: hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: škytavka

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: asymptomatická zvýšení jaterních testů³

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: toxická kožní erupce, včetně toxické epidermální nekrolýzy

¹ Pozorováno bez definitivního důkazu stálých klinických následků.

² Ve většině hlášených případů došlo k vymizení přechodné slepoty během 20 minut.

Většina pacientů užívala cytostatika zahrnující cisplatinu. Některé případy byly hlášeny jako přechodná slepota korového původu.

³ Tyto případy byly často pozorovány u pacientů léčených chemoterapeutickými režimy s cisplatinou.

Pediatrická populace

Profily nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byly srovnatelné s profilem nežádoucích účinků pozorovaným 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

Symptomy

O předávkování ondansetronem je dosud málo zpráv. Ve většině případů byly symptomy podobné těm, které byly hlášeny pacienty, kteří dostali doporučené dávky (viz bod 4.8. - Nežádoucí účinky). Mezi příznaky předávkování popsané v těchto případech patřily poruchy vidění, těžká zácpa, hypotenze a vazovagální epizody s přechodným AV blokem II. stupně. V závislosti na dávce prodlužuje ondansetron QT interval. V případě předávkování je doporučeno monitorování EKG.

Léčba

Pro ondansetron neexistuje specifické antidotum, proto je při všech stavech podezření na předávkování nutné zavést symptomatickou a podpůrnou terapii podle stavu pacienta.

Další opatření mají být přijata v souladu s klinickou indikací nebo podle doporučení národních toxikologických center.

Podání kořenu Hlavenky dávivé (ipecacuanha) k léčbě předávkování ondansetronem se nedoporučuje, jelikož pacienti pravděpodobně nebudou reagovat následkem antiemetického účinku samotného ondansetronu.

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a antinauseosní přípravky, Antagonisté serotoninových (5HT₃) receptorů.

ATC kód: A04A A01

Mechanismus účinku

Ondansetron je silný a vysoce selektivní antagonist 5HT₃ receptorů. Přesný způsob jeho účinku při potlačení nevolnosti a zvracení není znám. Chemoterapeutika a radioterapie mohou způsobovat uvolňování 5HT v tenkém střevě a spouštět tak zvracívý reflex aktivací vagových aferentních drah přes 5HT₃ receptory. Ondansetron blokuje iniciaci tohoto reflexu. Aktivace vagových aferentních drah může rovněž způsobovat uvolnění 5HT v area postrema, která se nachází na spodině čtvrté komory, a tímto způsobem rovněž může docházet k posílení zvracení centrálním mechanismem. Proto je tlumivý účinek ondansetronu na nevolnost a zvracení, indukované cytotoxickou chemoterapií a radioterapií, pravděpodobně zprostředkován antagonistickým účinkem na receptory pro 5HT₃ u neuronů nalézajících se v periferní i v centrální nervové soustavě. Mechanismus účinku u pooperační nevolnosti a zvracení není znám, může však být stejný jako u nevolnosti a zvracení indukovaného cytotoxickou léčbou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve farmakopsychologické studii na dobrovolnících ondansetron nevykazoval sedativní účinky.

Prodloužení QT intervalu

Účinek ondansetronu na QTc interval byl hodnocen ve dvojitě 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.

Pediatrická populace

Léčba nevolnosti a zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií

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 8-12 hodinách. Po ukončení chemoterapie užívali pacienti v obou skupinách 4 mg ondansetronu ve formě sirupu dvakrát denně po dobu 3 dnů. Úplné kontroly zvracení v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře, bylo dosaženo u 49 % pacientů užívajících 5 mg/ m² intravenózně + 4 mg ondansetronu perorálně a u 41 % užívajících 0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně. 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 následovala perorální dávka 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.

Pooperační nauzea a zvracení

Účinnost jednorázové dávky ondansetronu v indikaci prevence pooperační nauzey a zvracení byla hodnocena v randomizované, dvojité 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 1469 pacientů mužského i ženského pohlaví (ve věku 2 až 12 let) podstupujících celkovou anestézii byly provedeny čtyři dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie. Pacienti byli randomizováni do větve dostávající jednorázovou intravenózní dávku ondansetronu (0,1 mg/kg u pediatrických pacientů vážících 40 kg nebo méně, 4 mg u pediatrických pacientů vážících více než 40 kg; počet pacientů = 735) nebo do větve dostávající placebo (počet pacientů = 734). Hodnocené léčivo bylo podáno nejméně během 30 sekund, bezprostředně před nebo po úvodu do anestézie.

V indikaci prevence nauzey a zvracení byl ondansetron signifikantně účinnější než placebo. Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3 – Prevence a léčba pooperační nauzey 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

Absorpce

Průměrná biologická dostupnost u zdravých dobrovolníků po podání jedné 8mg tablety je přibližně 55-60%. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně 1,6 hodiny po perorální dávce. Neexistuje přímá korelace mezi plazmatickými hladinami a antiemetickým účinkem.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny (in vitro) je 70 až 76 %.

Biotransformace

Ondansetron je metabolizován několika izoenzymy jaterního cytochromu P450 - CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Nedostatek enzymu CYP2D6 (polymorfismus debrisochinu) neovlivňuje farmakokinetické chování ondansetronu. Farmakokinetické vlastnosti ondansetronu se při opakovaném podávání nemění.

Eliminace

Clearance ondansetronu probíhá převážně prostřednictvím jaterního metabolismu. Metabolity se vylučují močí a stolicí. Eliminační poločas je přibližně 3 hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

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

U pediatrických pacientů ve věku 1 až 4 měsíce (n = 19), kteří podstupovali operaci, byla clearance normalizovaná na tělesnou hmotnost přibližně o 30 % nižší než u pacientů ve věku 5 až 24 měsíců (n=22), ale srovnatelná s clearancí pacientů ve věku 3 až 12 let. Biologický poločas byl přibližně 6,7 hodin u dětí ve věku 1 až 4 měsíce na rozdíl od 2,9 hodin u dětí ve věku 5 až 24 měsíců a 3 až 12 let. Rozdíly ve farmakokinetických parametrech u dětí ve věku 1 až 4 měsíce mohou být částečně vysvětleny vyšším podílem celkové tělesné vody u novorozenců a kojenců a vyšším distribučním objemem ve vodě rozpustných léčiv jako je ondansetron.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 do 12 let podstupujících jakýkoliv chirurgický zákrok s uvedením do celkové anestezie 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 po podání intravenózní dávky ondansetronu u 428 subjektů (pacienti s onkologickým onemocněním, pacienti podstupující chirurgický zákrok a zdraví dobrovolníci) ve věku 1 měsíc až 44 let. Na základě této analýzy, systémová expozice (AUC) ondansetronem po perorálním nebo intravenózním podání u dětí a dospívajících byla srovnatelná s dospělými, výjimkou jsou pouze děti ve věku 1 až 4 měsíce. Distribuční objem byl vztažen k věku a byl nižší u dospělých na rozdíl od kojenců a dětí. Clearance byla vztažena k váze, ne k věku, s výjimkou kojenců ve věku 1 až 4 měsíce. Je obtížné vyvodit, zdali bylo dodatečné snížení clearance vztaženo k věku u kojenců ve věku 1 až 4 měsíců nebo pouze vlastní variabilitou způsobenou nízkým počtem studovaných subjektů v této věkové skupině. Vzhledem ke skutečnosti, že pacienti mladší 6 měsíců budou pouze dostávat jednotlivou dávku při pooperační nevolnosti a zvracení, není snížená clearance klinicky relevantní.

Starší populace

Studie časně fáze I u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné, na věku závislé, snížení clearance a prodloužení plazmatického poločasu ondansetronu na přibližně 5 hodin. 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 se předpokládá větší vliv ondansetronu na QTcF u pacientů ≥ 75 let než u mladších dospělých. Pro intravenózní podání jsou uvedeny konkrétní informace o dávce u pacientů starších 65 let a pacientů starších 75 let (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 15-60 ml/min) jsou po i.v. podání ondansetronu systémová clearance i distribuční objem sníženy, což má za následek mírný, avšak klinicky nevýznamný nárůst poločasu eliminace (5,4 h). Ve studii provedené u pacientů s těžkým poškozením ledvin léčených pravidelnou hemodialýzou (studie mezi dialýzami) se farmakokinetika ondansetronu podstatně nezměnila.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkým poškozením jater systémová clearance ondansetronu významně snížena, což vede k prodloužení poločasu eliminace (15-32 h) a perorální biologická dostupnost se blíží 100 % vzhledem ke sníženému presystémovému metabolismu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční studie

Reprodukční toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné známky škodlivého účinku na plod, když byl ondansetron podáván během organogeneze v přibližně 6násobku a 24násobku maximální doporučené perorální dávky u člověka 24 mg/den, na základě plochy povrchu těla .

Ve studiích embryo-fetálního vývoje na potkanech a králících, dostávaly březí samice v průběhu organogeneze perorálně ondansetron v dávkách do 15mg/kg/den respektive 30mg/kg/den. S výjimkou lehkého poklesu přírůstku hmotnosti u králících samic nebyly pozorovány žádné významné účinky na samice nebo na vývoj potomků. Při dávkách 15mg/kg/den u potkanů a 30mg/kg/den u králíků byla dávka ondansetronu pro samice 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 prenatalní a postnatální vývojové toxicity dostávaly březí samice potkanů perorálně ondansetron do maximální dávky 15 mg/kg/den od 17. dne březosti do dne vrhu-den 21. S výjimkou lehkého poklesu přírůstku tělesné hmotnosti u potkaních samic nebyly pozorovány žádné významné účinky na samice nebo na prenatalní nebo postnatální vývoj potomků, včetně reprodukčních ukazatelů generace F1. Při 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.

Ondansetron a jeho metabolity se kumulují v mléku potkanů, poměr mléko/plasma byl 5,2:1.

Studie na klonovaných lidských srdečních iontových kanálech ukázala, že ondansetron má potenciál ovlivnit klinickou repolarizaci bloádou draslíkových kanálků hERG v klinicky relevantních koncentracích. V důkladné studii QT u lidských dobrovolníků bylo pozorováno na dávce závislé prodloužení QT.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý škrob kukuřičný
Magnesium-stearát

Potah:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Makrogol 6000
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Průsvitné a bílé neprůsvitné PVC/PVdC aluminiové blistry.
Blistry obsahující 2, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 18, 30, 50, 100 a 500 tablet. Klinické balení 10 x 1 a 50 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Radlická 3185/1c
150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

20/115/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 4. 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 7. 2022