

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ondansetroni hydrochloridum dihydricum odpovídající ondansetronum 2 mg.

Jedna ampulka se 2 ml roztoku obsahuje ondansetroni hydrochloridum dihydricum odpovídající ondansetronum 4 mg.

Jedna ampulka se 4 ml roztoku obsahuje ondansetroni hydrochloridum dihydricum odpovídající ondansetronum 8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,52 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).

Čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Osmolalita 270-310 mosmol/kg.

pH roztoku 3,0-4,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

Pediatrická populace

U dětí starších 6 měsíců a dospívajících je ondansetron indikován k léčbě nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií.

U dětí starších než 1 měsíc a dospívajících je ondansetron indikován k prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Emetogenní potenciál cytostatické terapie nebo radioterapie se liší v závislosti na dávce a terapeutickém režimu. Volba dávkovacího režimu má být stanovena podle závažnosti emetogenního potenciálu.

Ondansetron je rovněž dostupný v perorální lékové formě a umožňuje tak individuální úpravu dávkování. Pro perorální podání si přečtěte příslušné informace o přípravku.

Dospělí

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií

Doporučená dávka je 8 mg ondansetronu intravenózně (i.v.) nebo intramuskulárně (i.m.) bezprostředně před chemoterapií nebo radioterapií.

Pro zvládnutí vysoce emetogenní chemoterapie se může použít maximální dávka ondansetronu 16 mg podaná intravenózní infuzí během nejméně 15 minut.

Jednotlivá dávka vyšší než 16 mg se nesmí podat kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4).

Účinnost ondansetronu u vysoce emetogenní chemoterapie může být posílena přidáním jedné dávky 20 mg sodné soli dexamethason-fosfátu podaného před chemoterapií.

Intravenózní dávky vyšší než 8 mg až do maximální dávky 16 mg ondansetronu musí být naředěné v 50-100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) nebo v jiném kompatibilním infuzním roztoku (viz bod 6.6); infuze musí trvat alespoň 15 minut.

Dávku 8 mg ondansetronu nebo nižší není nutné ředit a lze ji podávat pomalou intramuskulární injekcí nebo intravenózní infuzí po dobu nejméně 30 sekund.

Po počáteční dávce ondansetronu mohou následovat další dvě intravenózně nebo intramuskulárně podané 8mg dávky s odstupem 2 až 4 hodiny nebo kontinuální infuze podaná rychlostí 1 mg/hodinu po dobu až 24 hodin.

Aby se zabránilo opožděnému nebo prodlouženému zvracení po prvních 24 hodinách, doporučuje se pokračovat v perorální léčbě ondansetronem.

Celková maximální denní dávka pro dospělé je 32 mg.

Pooperační nauzea a zvracení

K prevenci pooperační nauzey a zvracení je doporučená jednorázová dávka 4 mg ondansetronu podávaná intramuskulárně nebo pomalou intravenózní injekcí při navození anestezie.

K léčbě již existující pooperační nauzey a zvracení je doporučená jednotlivá dávka 4 mg podaná intramuskulárně nebo pomalou intravenózní injekcí.

Pediatrická populace

Léčba nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií u dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců do 17 let

Dávka se vypočítává podle velikosti povrchu těla nebo podle tělesné hmotnosti. V pediatrických klinických studiích byl ondansetron po naředění v 25 až 50 ml roztoku chloridu sodného nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) podáván formou intravenózní infuze. Infuze musí trvat nejméně 15 minut.

Dávkování podle velikosti povrchu těla

Ondansetron se podává intravenózně v jednorázové dávce 5 mg/m² bezprostředně před chemoterapií. Jednotlivá intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg. S perorálním podáváním se může začít po 12 hodinách a lze v něm pokračovat po dobu až 5 dní (viz tabulka 1). Nesmí být překročena dávka pro dospělé.

Tabulka 1 Dávkování vypočtené podle velikosti povrchu těla u dětí a dospívajících ve

věku od 6 měsíců do 17 let

Velikost povrchu těla	Den 1	Den 2-6
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. a 2 mg perorálně* po 12 hodinách	2 mg perorálně* každých 12 hodin
≥0,6 m ² až ≤1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. a 4 mg perorálně* po 12 hodinách	4 mg perorálně* každých 12 hodin
>1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. nebo 8 mg i.v. a 8 mg perorálně* po 12 hodinách	8 mg perorálně* každých 12 hodin

* Má být použita vhodná dostupná perorální léková forma (např. sirup, perorální roztok, tablety).

Dávkování podle tělesné hmotnosti

Ondansetron má být podán jako jednorázová intravenózní dávka 0,15 mg/kg bezprostředně před chemoterapií. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg. V den 1 mohou být podány další dvě intravenózní dávky ve 4hodinových intervalech. Perorální podávání může začít o 12 hodin později a může pokračovat až 5 dní (viz tabulka 2). Nesmí být překročena dávka pro dospělé.

Tabulka 2 Dávkování podle tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců do 17 let

Tělesná hmotnost	Den 1	Den 2-6
≤10 kg	až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	2 mg perorálně* každých 12 hodin
>10 kg	až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	4 mg perorálně* každých 12 hodin

* Má být použita vhodná dostupná perorální léková forma (např. sirup, perorální roztok, tablety).

Pooperační nauzea a zvracení u dětí a dospívajících od 1 měsíce do 17 let

K prevenci pooperační nauzey a zvracení u pediatrických pacientů při zákroku v celkové anestezii lze podat jednorázovou dávku ondansetronu pomalou intravenózní injekcí (po dobu nejméně 30 sekund) v dávce 0,1 mg/kg (do maximální dávky 4 mg) buď před, při nebo po uvedení do anestezie nebo po operaci.

K léčbě pooperační nauzey a zvracení u pediatrických pacientů se doporučuje dávka 0,1 mg/kg (do maximální dávky 4 mg) ondansetronu podávaná pomalou intravenózní injekcí.

Starší pacienti (≥65 let)

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií

U pacientů ve věku 65 let nebo starších mají být všechny intravenózní dávky ředěny a podávány infuzí po dobu nejméně 15 minut. Pokud jsou potřebné opakované dávky, je třeba je podávat s odstupem alespoň 4 hodin.

U pacientů ve věku 65 až 74 let může být počáteční dávka 8 mg nebo 16 mg podána formou infuze po dobu nejméně 15 minut. Poté mohou následovat další dvě dávky 8 mg, podané infuzí po dobu 15 minut a podané s odstupem nejméně 4 hodin.

U pacientů ve věku 75 let nebo starších nesmí být počáteční dávka ondansetronu, podávaná infuzí nejméně 15 minut, vyšší než 8 mg. Tato dávka může být následována dvěma dalšími intravenózními dávkami 8 mg podanými infuzí po dobu alespoň 15 minut s časovým rozstupem alespoň 4 hodiny (viz bod 5.2).

Pooperační nauzea a zvracení

S používáním ondansetronu v prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení u starších pacientů jsou omezené zkušenosti. Ondansetron je však dobře snášen pacienty staršími než 65 let.

Pacienti s poruchou 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 funkce ledvin

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

Pacienti s poruchou metabolismu sparteinu/debrisochinu

Eliminační poločas ondansetronu není u pacientů klasifikovaných jako pomalí metabolizátoři sparteinu a debrisochinu změněn. V důsledku toho se u takových pacientů opakovaným podáváním dosáhne takových hladin expozice léků, které se neliší od těch u běžné populace. Není požadována žádná úprava denní dávky nebo frekvence dávkování.

Kompatibilita s jinými léky

Ondansetron lze podávat intravenózní infuzí (1 mg/hodina). Ačkoli ondansetron nesmí být současně mísen s jinými infuzními léčivými přípravky, mohou být následující léčivé přípravky podávány pomocí místa Y infuzní soupravy s ondansetronem v koncentraci 16 až 160 mikrogramů/ml (např. 8 mg/500 ml a 8 mg/50 ml).

- **Cisplatina:** Koncentrace až 0,48 mg/ml (např. 240 mg v 500 ml) lze podávat po dobu 1 až 8 hodin.
- **Fluoruracil:** Koncentrace až 0,8 mg/ml (např. 2,4 g ve 3 litrech nebo 400 mg v 500 ml) podávané rychlostí nejméně 20 ml/hodinu (500 ml/24 hodin). Vyšší koncentrace fluoruracilu mohou způsobit vysrážení ondansetronu. Infuze fluoruracilu může kromě dalších pomocných látek, u nichž se prokázala kompatibilita, obsahovat až 0,045 % chloridu hořečnatého.
- **Karboplatina:** Koncentrace v rozmezí 0,18 mg/ml až 9,9 mg/ml (např. 90 mg v 500 ml až 990 mg ve 100 ml) podávané po dobu 10 minut až jedné hodiny.
- **Etoposid:** Koncentrace v rozmezí 0,144 mg/ml až 0,25 mg/ml (např. 72 mg v 500 ml až 250 mg v 1000 ml) podávané po dobu 30 minut až jedné hodiny.
- **Ceftazidim:** Dávky v rozmezí 250 mg až 2000 mg rekonstituované vodou pro injekci podle doporučení výrobce (např. 2,5 ml na 250 mg a 10 ml na 2 g ceftazidimu) a podávané jako intravenózní bolusová injekce po dobu přibližně 5 minut.
- **Cyklofosfamid:** Dávky v rozmezí 100 mg až 1 g, rekonstituované vodou pro injekci (5 ml na 100 mg cyklofosfamidu), jak doporučuje výrobce, podávané jako intravenózní bolusová injekce po dobu přibližně 5 minut.
- **Doxorubicin:** Dávky v rozmezí 10-100 mg rekonstituované vodou pro injekci (5 ml na 10 mg doxorubicinu) podle doporučení výrobce a podávané jako intravenózní bolusová injekce po dobu přibližně 5 minut.
- **Sodná sůl dexamethason-fosfátu:** 20 mg sodné soli dexamethason-fosfátu může být podáno jako pomalá intravenózní injekce po dobu 2-5 minut do místa Y infuzní soupravy dodávající 8 mg nebo 16 mg ondansetronu zředěného v 50-100 ml kompatibilní infuzní tekutiny po dobu přibližně 15 minut. Kompatibilita mezi sodnou solí dexamethason-fosfátu a ondansetronem byla prokázána při podávání těchto léčiv stejnou dávkovací soupravou v koncentracích od 32 mikrogramů/ml do 2,5 mg/ml sodné soli dexamethason-fosfátu a 8 mikrogramů/ml až 1 mg/ml ondansetronu.

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

Ondansetron Kalceks lze podávat jako pomalou intravenózní injekci nebo pomalou intravenózní infuzi nebo intramuskulární injekci.

Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním a kompatibilní roztoky viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Při současném podávání ondansetronu s apomorfín-hydrochloridem byla hlášena závažná hypotenze a ztráta vědomí.

Současné podávání s apomorfínem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u pacientů, u nichž se projevila hypersenzitivita k jiným selektivním antagonistům 5-HT₃-receptorů.

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

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce (viz bod 5.1). Kromě toho byly v průběhu postmarketingového sledování u pacientů, kterým byl podáván ondansetron, hlášeny arytmie typu *torsade de pointes*. Je třeba se vyhnout podávání ondansetronu pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT. Opatrnosti je zapotřebí při podávání ondansetronu pacientům, kteří mají nebo u kterých může dojít k prodloužení QT, včetně pacientů s elektrolytovými abnormalitami, měštnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi nebo pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu nebo elektrolytové abnormality.

U pacientů léčených ondansetronem byly hlášeny případy ischemie myokardu. U některých pacientů, zejména v případě intravenózního podání, se příznaky objevily bezprostředně po podání ondansetronu. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky ischemie myokardu.

Hypokalemie a hypomagnesemie mají být upraveny před zahájením podávání ondansetronu. Proto při podávání ondansetronu má být věnována pozornost pacientům s arytmiemi nebo poruchami srdečního převodu, pacientům léčeným antiarytmiky nebo betablokátory a pacientům se závažnou nerovnováhou elektrolytů.

Při současném podání ondansetronu a jiných serotonergních látek byl popsán serotoninový syndrom (viz bod 4.5). Pokud je souběžná léčba ondansetronem a jinými serotonergními látkami klinicky oprávněná, doporučuje se pozorné sledování pacienta.

Jelikož ondansetron může prodloužit čas průchodu tlustým střevem, je u pacientů se zhoršenou motilitou střev (nebo střevní obstrukcí) nutná opatrnost. U těchto pacientů je potřeba pečlivě sledovat funkci jejich střev.

Podání ondansetronu k prevenci nauzey a zvracení pacientům při operaci v adenotonzilární oblasti může maskovat okultní krvácení. Proto tito pacienti mají být po podání ondansetronu pečlivě sledováni.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů dostávajících ondansetron s hepatotoxickou chemoterapií je třeba pečlivě sledovat, zda nedochází k poruše funkce jater.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,52 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,18 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebylo prokázáno, že by ondansetron indukoval nebo inhiboval metabolismus jiných současně podávaných léků. Specifické studie prokázaly, že při podání ondansetronu s alkoholem,

temazepamem, furosemidem, alfentanilem, tramadolem, morfinem, lidokainem, thiopentalem ani propofolem nedochází k interakcím.

Ondansetron je metabolizován několika enzymy jaterního cytochromu P-450 (CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2). Vzhledem k tomu, že se na metabolismu ondansetronu podílí více jaterních enzymů, je riziko kompetitivních metabolických interakcí nízké a inhibice enzymu nebo redukce aktivity enzymových systémů (např. při vrozeném deficitu CYP2D6) je kompenzována dalšími enzymy; v těchto případech by tedy nemělo docházet ke změnám celkové clearance ondansetronu.

Při současném podávání ondansetronu s léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a/nebo vedou k nerovnováze elektrolytů, je nutná opatrnost. Použití ondansetronu s léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, může vést k jeho dalšímu prodloužení. Současné užívání ondansetronu s kardiotoxickými léčivými přípravky (např. antracyklíny (jako doxorubicin, daunorubicin) nebo trastuzumabem), antibiotiky (např. erythromycinem), antimykotiky (např. ketokonazolem), antiarytmiky (např. amiodaronem) a beta-blokátory (např. atenololem nebo timololem) může zvýšit riziko arytmií (viz bod 4.4).

Apomorfin

Po podání ondansetronu současně s apomorfin-hydrochloridem byly hlášeny případy závažné hypotenze a ztráty vědomí. Současné podávání s apomorfinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fenytoin, karbamazepin a rifampicin

U pacientů léčených silnými induktory CYP3A4 (jako jsou fenytoin, karbamazepin nebo rifampicin) byla clearance ondansetronu po perorálním podání zvýšena a koncentrace ondansetronu v krvi snížena.

Serotonergní látky (např. SSRI a SNRI)

Po podání ondansetronu současně s jinými serotonergními léčivými přípravky včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (Serotonin Selective Reuptake Inhibitors, SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (zahrnující změnu duševního stavu, autonomní nestabilitu a neuromuskulární abnormality) (viz bod 4.4).

Tramadol

Údaje ze dvou malých studií interakce naznačují, že ondansetron může snižovat analgetický účinek tramadolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě zkušeností z epidemiologických studií u lidí existuje u ondansetronu podezření, že podání během prvního trimestru těhotenství způsobuje malformace orofaciální oblasti.

V jedné kohortové studii zahrnující 1,8 milionu těhotných žen bylo použití ondansetronu v prvním trimestru spojováno se zvýšeným rizikem rozštěpu rtu, čelisti a patra (3 dodatečné případy na 10 000 léčených žen; upravené relativní riziko, 1,24, (95 % CI 1,03-1,48)).

Dostupné epidemiologické studie 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

Není známo, zda se ondansetron vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádná data o účincích ondansetronu na kojené dítě nebo o účincích ondansetronu na produkci mateřského mléka. Nicméně dostupné údaje u zvířat (potkanů) prokázaly vylučování ondansetronu do mléka. Proto se doporučuje kojení před léčbou ondansetronem přerušit.

Fertilita

Ondansetron nemá žádný vliv na plodnost.

Ženy s reprodukčním potenciálem

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití antikoncepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ondansetron Kalceks nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při psychomotorických testech ondansetron nezhoršuje výkonnost ani nezpůsobuje sedaci. Vzhledem k farmakologii ondansetronu se nepředpokládají žádné nepříznivé účinky na tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky seřazené dle systémově-orgánové klasifikace (dle databáze MedDRA) a frekvence (všech hlášených událostí) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků je následující: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky vycházejí zejména z údajů klinických studií; byl zohledněn výskyt nežádoucích účinků u placeba. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly většinou zaznamenány v rámci postmarketingového hlášení.

Uvedené frekvence jsou stanoveny pro standardní doporučené dávky ondansetronu.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: časné reakce přecitlivělosti, které někdy mohou být závažné, včetně anafylaxe.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: křeče, poruchy hybnosti (včetně extrapyramidových příznaků jako dystonické reakce, okulogyrická krize a dyskineze) bez zjevných trvalých klinických následků.

Vzácné: závrať, zejména po velmi rychlém i.v. podání.

Poruchy oka

Vzácné: přechodné poruchy zraku (např. rozmazané vidění), zejména po velmi rychlém i.v. podání.

Velmi vzácné: přechodná slepota, zejména během intravenózního podání.

Většina nahlášených případů slepoty odezněla během 20 minut. Většina pacientů užívala chemoterapeutika, včetně cisplatiny. Některé případy přechodné slepoty byly označeny jako kortikálního původu.

Srdeční poruchy

Méně časté: bolest na hrudi s depresí nebo bez deprese úseku ST na EKG záznamu, bradykardie a arytmie.

Vzácné: prodloužení QT intervalu (včetně *torsade de pointes*).

Není známo: ischemie myokardu (viz bod 4.4).

Cévní poruchy

Časté: pocit tepla nebo návaly horka.

Méně časté: hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: škytavka.

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa.

Není známo: sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: asymptomatické zvýšení hodnot jaterních testů. Tyto případy byly běžně pozorovány u pacientů léčených chemoterapeutickými režimy s cisplatinou.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: návaly krve v obličeji.

Velmi vzácné: toxická kožní erupce, včetně toxické epidermální nekrolýzy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: lokální reakce při intravenózním podání.

Pediatrická populace

Míra výskytu nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byla podobná míře výskytu nežádoucích účinků 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

S předávkováním ondansetronem je málo zkušeností. Při náhodném předávkování mohou být očekávány následující příznaky intoxikace: zrakové obtíže, těžká zácpa, hypotenze a vazovagální epizody s přechodným AV blokem druhého stupně. Ve všech případech došlo ke kompletnímu vymizení obtíží.

Ondansetron způsobuje prodloužení QT intervalu v závislosti na dávce. V případě předávkování se doporučuje monitorování EKG.

Pediatrická populace

U kojenců a dětí ve věku 12 měsíců až 2 roky byly po neúmyslném perorálním předávkování ondansetronem (překročené odhadované požití 4 mg/kg) hlášeny příznaky shodné s příznaky serotoninového syndromu.

Léčba předávkování

Neexistuje specifické antidotum ondansetronu. V případech podezření na předávkování má být zahájena příslušná symptomatická a podpůrná léčba.

Další léčba se doporučuje podle klinického obrazu nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud existuje.

Podávání léčiv s obsahem ipecacuanha k léčbě předávkování ondansetronem se nedoporučuje, neboť není pravděpodobné, že by bylo účinné vzhledem k antiemetickému účinku ondansetronu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika a antinauseancia, antagonisté serotoninových 5-HT₃ receptorů

ATC kód: A04AA01.

Mechanismus účinku

Ondansetron je účinný vysoce selektivní antagonist 5-HT₃ receptorů. Přesný mechanismus jeho účinku při kontrole nauzey a zvracení není znám.

Chemoterapeutika s cytotoxickým účinkem a radioterapie mohou způsobit uvolnění 5-HT (serotonin) v tenkém střevě, a tak podnítit reflex zvracení aktivací aferentních vagových vláken prostřednictvím 5-HT₃ receptorů. Ondansetron blokuje spuštění tohoto reflexu.

Aktivace vagových aferentních vláken může způsobit uvolnění 5-HT (serotonin) v *area postrema*, což rovněž může centrálním mechanismem podnítit zvracení. Tudíž účinek ondansetronu v léčbě nauzey a zvracení vyvolaných cytotoxickou chemoterapií a radioterapií je pravděpodobně v důsledku antagonismu 5-HT₃ receptorů v neuronech umístěných v periferním i v centrálním nervovém systému.

Mechanismy účinku u pooperační nauzey a zvracení nejsou známy, ale mohou být analogické jako v případě nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií.

Farmakodynamický efekt

Ondansetron neovlivňuje plazmatickou koncentraci prolaktinu.

Prodloužení QT intervalu

Účinek ondansetronu na QT interval byl hodnocen v rámci dvojitě zaslepené, randomizované, placebem a pozitivně (moxifloxacinem) kontrolované studie se zkříženým uspořádáním u 58 zdravých dospělých mužů a žen.

Ondansetron byl podáván v dávkách 8 mg a 32 mg intravenózní infuzí po dobu minimálně 15 minut. Při nejvyšší testované dávce 32 mg byl maximální průměrný rozdíl (horní limit 90 % IS) QTcF intervalu proti placebu po korekci výchozího stavu 19,6 (21,5) msec. Při nižší testované dávce 8 mg byl maximální průměrný rozdíl (horní limit 90 % IS) QTcF intervalu proti placebu po korekci výchozího stavu 5,8 (7,8) msec. V této studii nebyly naměřeny vyšší hodnoty QTcF než 480 msec a prodloužení QTcF nebylo delší než 60 msec. V intervalech PR nebo QRS na EKG nebyly naměřeny signifikantní změny.

Klinická účinnost

Pediatrickí pacienti

Léčba nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií

Účinnost ondansetronu při léčbě nauzey a nevolnosti vyvolaných chemoterapií byla hodnocena v rámci dvojitě zaslepené, randomizované studie u 415 pacientů ve věku 1 rok až 18 let (S3AB3006). Ve dnech chemoterapie dostávali pacienti buď ondansetron v dávce 5 mg/m² intravenózně a 4 mg ondansetronu perorálně po 8 až 12 hodinách nebo ondansetron v dávce 0,45 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně a placebo perorálně po 8 až 12 hodinách. Po ukončení chemoterapie dostávali pacienti v obou skupinách 4 mg ondansetronu ve formě roztoku dvakrát denně po dobu 3 dnů. Úplné kontroly zvracení v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře, bylo dosaženo u 49 % pacientů (při podání 5 mg/m² intravenózně a 4 mg ondansetronu perorálně) oproti 41 % pacientů (při podání 0,45 mg/kg intravenózně a placebo perorálně).

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; u 71 % pacientů, kterým byl ondansetron podáván ve formě roztoku 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 roztoku 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 (0,15 mg/kg tělesné

hmotnosti každá) 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 u 28 dětí hodnocena účinnost jedné intravenózní dávky ondansetronu o velikosti 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti, po které následovaly 2 perorální dávky ondansetronu 4 mg u dětí mladších 12 let a 8 mg u dětí starších 12 let. 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 ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii u 670 dětí ve věku 1 až 24 měsíců (věk ≥ 44 týdnů od početí, hmotnost ≥ 3 kg) (S3A40323). U pacientů začleněných do studie byla naplánována elektivní operace v celkové anestezii a jejich ASA status byl $\leq$ III. Během pěti minut po úvodu do anestezie byla podána jednorázová dávka ondansetronu 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Podíl subjektů, u kterých došlo k nejméně jedné epizodě zvracení v průběhu 24hodinového sledování, byl vyšší ve skupině užívající placebo než ve skupině používající ondansetron (28 % oproti 11 %, $p < 0,0001$).

U 1 469 pacientů mužského i ženského pohlaví (ve věku 2 až 12 let) podstupujících celkovou anestezii 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 s hmotností 40 kg nebo méně, 4 mg u pediatrických pacientů s hmotností větší než 40 kg; počet pacientů = 735) nebo do větve dostávající placebo (počet pacientů = 734). Hodnocené léčivo bylo podáno během nejméně 30 sekund, bezprostředně před úvodem nebo po úvodu do anestezie. V indikaci prevence nauzey a zvracení byl ondansetron signifikantně účinnější než placebo. Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce níže.

Studie	Cílový parametr	Ondansetron %	Placebo %	p - hodnota
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
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 studie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti ondansetronu se po opakovaných dávkách nemění.

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace 30 ng/ml je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po perorálním podání dávky 8 mg. Po jednorázovém intramuskulárním nebo intravenózním podání 4 mg ondansetronu je ekvivalentní plazmatické koncentrace dosaženo během 10 minut po injekci.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je přibližně 140 litrů. Celkem 70-76 % ondansetronu je vázáno na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace a eliminace

Ondansetron je ze systémového oběhu odstraňován převážně metabolismem v játrech vícečetnými enzymatickými cestami. Absence enzymu CYP2D6 (debrisochinový polymorfismus) nemá vliv na farmakokinetiku ondansetronu. Méně než 5 % absorbované dávky je vyloučeno nezměněno močí. Eliminační poločas je asi 3 až 5 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Při podávání ondansetronu byly prokázány rozdíly v závislosti na pohlaví. U žen došlo po perorálním podání ondansetronu ke zvýšení rychlosti a rozsahu absorpce a zároveň ke snížení systémového vylučování a distribučního objemu (vztaženo na jednotku tělesné hmotnosti).

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

U pediatrických pacientů ve věku od 1 do 4 měsíců ($n=19$), kteří se podrobili chirurgickému výkonu, byla clearance vztažena k tělesné hmotnosti přibližně o 30 % nižší než u pacientů ve věku od 5 do 24 měsíců ($n=22$), ale srovnatelná s pacienty 3 až 12letými. U populace pacientů ve věku 1 až 4 měsíců byl hlášen průměrný poločas 6,7 hod ve srovnání s 2,9 hodinami u pacientů ve věku 5-24 měsíců a ve věku 3 až 12 let. Rozdíly ve farmakokinetických parametrech u populace pacientů 1-4měsíčních mohou být vysvětleny částečně vyšším procentem vody v těle novorozenců a kojenců a vyšším distribučním objemem ve vodě rozpustných léků, jako je ondansetron.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 do 12 let, podstupujících plánovaný chirurgický výkon v celkové anestezii, jsou absolutní hodnoty jak clearance, tak distribučního objemu ondansetronu, ve srovnání s hodnotami u dospělých pacientů, sníženy. Oba parametry se zvyšují lineárně s tělesnou hmotností a kolem 12. roku věku dosahují hodnot jako u mladých dospělých. Jestliže byly clearance a distribuční objem vztaženy k tělesné hmotnosti, jsou velmi podobné jako u ostatních skupin pacientů. Dávkování stanovené na základě tělesné hmotnosti umožňuje změny související s věkem a u pediatrických pacientů vede k normalizaci systémové expozice.

Farmakokinetická analýza populace byla po intravenózním podání ondansetronu provedena u 428 subjektů (onkologických pacientů, pacientů po operaci a zdravých dobrovolníků) ve věku od 1 měsíce do 44 let. Na základě této analýzy, byla systémová expozice (AUC) ondansetronem po perorálním nebo intravenózním podání u dětí a dospívajících srovnatelná s dospělými, s výjimkou kojenců od 1 do 4 měsíců věku. Distribuční objem byl závislý na věku a byl menší u dospělých než u kojenců a dětí. Clearance byla závislá na tělesné hmotnosti, ale nikoli na věku, s výjimkou kojenců od 1 do 4 měsíců věku. Je obtížné vyvodit závěry, jestli další snížení clearance bylo dáno věkem kojenců 1 až 4 měsíce nebo prostě přirozenou variabilitou v důsledku nízkého počtu pacientů této věkové skupiny ve studii. Jelikož pacienti ve věku do 6 měsíců budou k profylaxi pooperační nauzey a zvracení dostávat pouze jednotlivou dávku, pokles clearance pravděpodobně nebude klinicky relevantní.

Starší pacienti

Ve studiích časně fáze I u zdravých starších dobrovolníků byl prokázán mírný, na věku závislý pokles clearance ondansetronu a zvýšení jeho biologického poločasu. Velká variabilita mezi pacienty ve studii však vedla k významnému překryvu farmakokinetických parametrů zjištěných u mladších (<65 let věku) a starších (≥ 65 let věku) pacientů. V bezpečnosti a účinnosti u mladších a starších pacientů s nádorovým onemocněním zařazených do klinických studií nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií nebyly zjištěny rozdíly, které by podpořily rozdílná doporučení pro dávkování u starších pacientů.

Na základě novějších modelů plazmatických koncentrací a modelů odpovědi na expozici ondansetronu je u pacientů ≥ 75 let věku předpokládán větší vliv na QTcF než u mladších dospělých. Pro pacienty starší 65 let a pacienty starší 75 let jsou uvedeny specifické informace o intravenózním dávkování (viz bod 4.2 Starší pacienti (≥ 65 let)).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-60 ml/min) jsou po intravenózním podání ondansetronu jak systémová clearance, tak distribuční objem sníženy, což vede k mírnému, avšak klinicky nevýznamnému zvýšení eliminačního poločasu (5,4 hodiny). Studie u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, kteří vyžadovali pravidelnou hemodialýzu (sledováno mezi dialýzami), prokázala, že farmakokinetika ondansetronu je po intravenózním podání v podstatě nezměněna.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je systémová clearance ondansetronu zřetelně snížena, eliminační poločas prodloužen (15 až 32 hodin) a biologická dostupnost po perorálním podání díky snížení metabolismu dosahuje téměř 100 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie reprodukční toxicity

Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících neprokázaly žádné škodlivé účinky na plod, pokud byl ondansetron podáván během období organogeneze přibližně v dávce 6krát, respektive 24krát vyšší než maximální doporučená perorální dávka pro člověka 24 mg/den, přepočteno na velikost povrchu těla.

Ve studiích embryo-fetálního vývoje na potkanech a králících, dostávaly březí samice v průběhu organogeneze perorálně dávky ondansetronu do 15 mg/kg/den, respektive 30 mg/kg/den. S výjimkou lehkého poklesu přírůstku tělesné hmotnosti u králících samic nebyly pozorovány žádné významné účinky ondansetronu na mateřské zvíře nebo na vývoj potomků. Při dávkách 15 mg/kg/den u potkanů a 30 mg/kg/den u králíků byla dávka ondansetronu přibližně 6 a 24krát vyšší než maximální doporučená dávka pro perorální podání u lidí 24 mg/den, přepočteno na velikost povrchu těla.

Ve studiích prenatální a postnatální vývojové toxicity dostávaly březí samice potkanů perorální dávky ondansetronu do maximální dávky 15 mg/kg/den od 17. dne březosti až do dne vrhu 21. den. S výjimkou lehkého poklesu přírůstku tělesné hmotnosti u potkaních samic nebyly pozorovány žádné významné účinky na mateřské zvíře nebo na prenatální nebo postnatální vývoj potomků, včetně reprodukčních ukazatelů generace F1. Při dávkách 15 mg/kg/den byla dávka ondansetronu podaná březím samicím potkanů přibližně 24krát vyšší než maximální doporučená dávka pro perorální podání u lidí 24mg/den, přepočteno na velikost povrchu těla.

Ondansetron a jeho metabolity se hromadí v mléce potkanů, poměr mléko/plazma byl 5,2:1. Studie klonovaných lidských srdečních iontových kanálů ukázala, že ondansetron má potenciál ovlivnit repolarizaci srdce bloádou hERG draselných kanálů v klinicky relevantních koncentracích. Klinicky byly hlášeny přechodné změny EKG (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát natrium-citrátu
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Ondansetron Kalceks injekční/infuzní roztok se nemá podávat s jinými léčivými stejnou injekční stříkačkou nebo infuzním setem.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření ampulky

Po otevření má být léčivý přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena na 7 dní při teplotě 25 °C a 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte ampulky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml nebo 4 ml roztoku v ampulkách z čirého skla s označením bodu zlomu. Ampulky jsou uloženy ve vložce. Vložka je vložena v krabici.

Velikosti balení:

5, 10 nebo 25 ampulek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím má být léčivý přípravek vizuálně zkontrolován. Léčivý přípravek nemá být používán, pokud vykazuje viditelné známky poškození (např. částice nebo změna barvy).

Po otevření ampulky má být přípravek použit okamžitě. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Ondansetron Kalceks nemá být uchováván v autoklávu.

Přípravek může být naředěn následujícími intravenózními infuzními roztoky:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
- roztok glukózy 50 mg/ml (5%);
- roztok mannitolu 100 mg/ml (10%);
- Ringerův roztok;
- roztok chloridu draselného 3 mg/ml (0,3%) a chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
- roztok chloridu draselného 3 mg/ml (0,3%) a glukózy 50 mg/ml (5%);
- Ringerův laktátový roztok.

Bylo prokázáno, že po naředění výše uvedeným infuzními roztoky je přípravek Ondansetron Kalceks kompatibilní s polypropylenovými (PP) injekčními stříkačkami, skleněnými lahvemi typu I, polyetylenovými (PE), polyvinylchloridovými (PVC) a ethylvinylacetátovými (EVA) infuzními vaky a PVC a PE hadičkami. Nezředěný přípravek Ondansetron Kalceks injekční/infuzní roztok je kompatibilní s PP injekčními stříkačkami.

Kompatibilita s jinými léky

Ondansetron lze podávat intravenózní infuzí (rychlostí 1 mg/hodinu). Následující léčivé přípravky lze podávat do místa Y infuzní soupravy s ondansetronem, čímž se dosáhne koncentrace ondansetronu v rozmezí 16 až 160 mikrogramů/ml (např. 8 mg/500 ml a 8 mg/50 ml) (viz bod 4.2).

- Cisplatina
- Fluoruracil
- Karboplatina
- Etoposid
- Ceftazidim
- Cyklofosfamid
- Doxorubicin
- Dexamethason

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. číslo: 20/357/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 12. 2022