

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml infuzní roztok

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 0,08 mg ondansetronu (ve formě dihydrátu ondansetron-hydrochloridu).

Jedna lahev s 50 ml obsahuje 4 mg ondansetronu.

Jedna lahev se 100 ml obsahuje 8 mg ondansetronu.

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 0,16 mg ondansetronu (ve formě dihydrátu ondansetron-hydrochloridu).

Jedna lahev s 50 ml obsahuje 8 mg ondansetronu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,57 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky neobsahující částice.

pH: 3,3–4,0

Osmolalita: 270–330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí:

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

Přípravek Ondansetron Kabi je také indikován k prevenci a léčbě pooperační nauzey a zvracení (PONV post-operative nausea and vomiting).

Pediatrická populace:

- Přípravek Ondansetron Kabi 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 (PONV) u dětí ve věku ≥ 1 měsíce.

4.2. Dávkování a způsob podání

Intravenózní infuze.

Dávkování

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

Dospělí

Při léčbě rakoviny závisí emetogenní potenciál na dávkách a kombinacích použitých režimů chemoterapie a radioterapie. Způsob podání a dávka přípravku Ondansetron Kabi má být flexibilní v rozmezí 8–32 mg denně a má být zvolena podle níže uvedeného postupu.

Emetogenní chemoterapie a radioterapie

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

Doporučená dávka ondansetronu je 8 mg podaná jako intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut bezprostředně před zahájením léčby.

K ochraně před opožděnou nebo prodlouženou emezí po prvních 24 hodinách se doporučuje perorální nebo rektální léčba.

Pro perorální nebo rektální podání viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety a čípky s ondansetronem.

Vysoce emetogenní chemoterapie např. vysoké dávky cisplatiny

Přípravek Ondansetron Kabi může být podán jako jednorázová 8 mg intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut bezprostředně před chemoterapií. Dávky vyšší než 8 mg ale nepřekračující 16 mg ondansetronu mají být podávány infuzí po dobu nejméně 15 minut. Jednorázová dávka vyšší než 16 mg nesmí být podána z důvodu zvýšení rizika prodloužení QT intervalu v závislosti na dávce (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Pro zvládnutí vysoce emetogenní chemoterapie může být podána dávka 8 mg intravenózní infuzí po dobu 15 minut bezprostředně před chemoterapií a následně dvě další intravenózní dávky 8 mg s odstupem čtyř hodin, nebo konstantní infuze 1 mg/hodinu po dobu až 24 hodin.

Účinnost přípravku Ondansetron Kabi při léčbě vysoce emetogenní chemoterapie může být zesílena přidáním jednorázové intravenózní dávky natrium-dexamethason-fosfátu, podaného v dávce 20 mg před chemoterapií.

K ochraně před opožděnou nebo prodlouženou emezí po prvních 24 hodinách se doporučuje perorální nebo rektální léčba.

Pro perorální nebo rektální podání viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety a čípky s ondansetronem.

Pediatrická populace

CINV u dětí ve věku ≥ 6 měsíců a dospívajících

Dávka u CINV může být vypočítána podle plochy povrchu těla (BSA) nebo tělesné hmotnosti - viz níže. V klinických studiích s pediatrickými pacienty byl ondansetron podáván intravenózní infuzí po naředění v 25 až 50 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku, přičemž infuze trvala po dobu nejméně 15 minut. Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek je již naředěný, léková forma ondansetronu je připravena k použití, není tedy nutné žádné další ředění.

Dávkování podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním podle BSA (viz bod 4.4).

Přípravek Ondansetron Kabi má být podáván intravenózní infuzí po dobu nejméně 15 minut.

U dětí nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o použití ondansetronu k prevenci opožděné nebo prodloužené nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií.

U dětí nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o použití ondansetronu k léčbě nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií.

Dávkování podle velikosti povrchu těla (BSA):

Ondansetron má být podán jako jednorázová 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 dávka za 24 hodin (rozdělená v několika dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg.

Tab. 1: Dávkování při chemoterapii odvozené od plochy 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 po 12 hodinách	2 mg sirupu po 12 hodinách
≥ 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 (rozdělená v několika dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg.

Dávkování podle tělesné hmotnosti:

Dávkování podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním podle BSA (viz bod 4.4).

Přípravek Ondansetron Kabi má být podán jako jednorázová 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 (rozdělená v několika dávkách) 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 i.v. každé 4 hodiny	2 mg sirupu po 12 hodinách
> 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. 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 (rozdělená v několika dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělé, tj. 32 mg

Starší pacienti:

Všechny intravenózní dávky mají být podávány v infuzi po dobu nejméně 15 minut.

U pacientů ve věku 65 let až 74 let může být dávkovací režim stejný jako u ostatních dospělých pacientů.

U pacientů ve věku 75 let nebo starších nesmí být počáteční intravenózní dávka přípravku Ondansetron Kabi vyšší než 8 mg.

Počáteční dávka 8 mg může být následována dvěma dalšími intravenózními dávkami 8 mg podanými s odstupem nejméně 4 hodiny (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Není nutná úprava denní dávky, frekvence dávkování ani způsobu podání.

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 metabolismu sparteinu/debrisochinu

Eliminační poločas ondansetronu není u pacientů klasifikovaných jako pomalí metabolizátoři sparteinu/debrisochinu změněn. Proto se u těchto pacientů při opakovaném podávání dávek expozice léku neliší od expozice u běžné populace. Není nutná žádná úprava denní dávky ani frekvence dávkování

Pooperační nauzea a zvracení (PONV)

Dospělí:

Prevence PONV

K prevenci pooperační nauzey a zvracení je doporučena jednorázová injekční dávka 4 mg přípravku Ondansetron Kabi podávaná v úvodu anestezie.

Léčba již vzniklého PONV

K léčbě prokázané PONV se doporučuje jednorázová dávka 4 mg.

Pediatrická populace:

Pooperační nauzea a zvracení u dětí ve věku ≥ 1 měsíce a dospívajících

K prevenci PONV u pediatrických pacientů podstupujících chirurgický zákrok v celkové anestezii, může být jednorázová dávka od 0,1 mg/kg až do maximálně 4 mg přípravku Ondansetron Kabi podána buď před, při nebo po navození anestezie.

K léčbě PONV u pediatrických pacientů po operaci v celkové anestezii může být podána jednorázová dávka přípravku Ondansetron Kabi 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

Zkušenosti s použitím přípravku Ondansetron Kabi v prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení (PONV) u starších osob jsou omezené, nicméně ondansetron je dobře tolerován u pacientů starších 65 let, kteří podstupují chemoterapii.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Není nutná úprava denní dávky, frekvence dávkování ani způsobu 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 (podávána orálně nebo parenterálně).

Pacienti s poruchou metabolismu sparteinu/debrisochinu

Eliminační poločas ondansetronu není změněn u pacientů klasifikovaných jako pomalí metabolizátoři sparteinu a debrisochinu. Proto u takovýchto pacientů se hladina expozice po opakovaných dávkách neliší od té u běžné populace. Není nutná úprava denní dávky ani frekvence dávkování.

Cesta podání

Intravenózní podání.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na ondansetron nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné použití apomorfínu (viz bod 4.5).

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 v závislosti na dávce (viz bod 5.1). 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, kteří mají prodloužený QTc interval nebo u kterých se může rozvinout prodloužení QTc 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 ihned po podání ondansetronu. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky ischemie myokardu.

Před podáním ondansetronu má být upravena hypokalemie a hypomagnezemie.

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 vhodné sledování pacienta.

Jelikož je známo, že ondansetron prodlužuje dobu průchodu tlustým střevem, mají být pacienti s příznaky subakutní střevní obstrukce po jeho podání sledováni.

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 357 mg sodíku ve 100 ml lahvi, což odpovídá 17,9 % WHO doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 178,5 mg sodíku v 50 ml lahvi, což odpovídá 8,9 % WHO doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého.

Pediatrická populace:

Pediatrickí pacienti, kterým je podáván ondansetron spolu s hepatotoxicky působícími chemoterapeutickými látkami, mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k poruše funkce 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 jednorázová 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 indukce nebo inhibuje metabolismus jiných současně běžně podávaných léků. Specifické studie ukazují, že při podávání ondansetronu s alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanilem, tramadolem, morfinem, lidokainem, thiopentalem nebo propofolem nedochází k žádným interakcím.

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 měla by tedy vést pouze k malé nebo nevýznamné změně v celkové clearance ondansetronu nebo v požadavku na dávku.

Je třeba dbát opatrnosti při současném podávání ondansetronu s léky, které prodlužují QT interval a/nebo způsobují abnormality elektrolytů. (viz bod 4.4).

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), antimykotiky (jako je ketokonazol), antiarytmiky (jako je amiodaron) a betablokátory (jako je atenolol nebo timolol) může zvýšit riziko arytmií (viz bod 4.4).

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 bod 4.4).

Apomorfín

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

Fenytoin, karbamazepin a rifampicin

U pacientů léčených silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoinem, karbamazepinem a rifampicinem), byla clearance ondansetronu po perorálním 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 pacientky ve fertilním věku zvážily použití antikoncepce.

Těhotenství

Na základě zkušeností z epidemiologických studií u lidí existuje podezření, že ondansetron způsobuje orofaciální malformace, pokud je podáván během prvního trimestru těhotenství.

V jedné kohortové studii zahrnující 1,8 milionu těhotenství bylo použito 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 nemá podávat během prvního trimestru těhotenství.

Kojení

Testy prokázaly, že ondansetron přechází do mléka kojících samic zvířat. Proto se doporučuje, aby matky dostávající 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

Přípravek Ondansetron Kabi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Velmi časté, časté a méně časté příhody byly stanoveny na základě údajů z klinických studií. Použití placeba 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. Profily nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byly srovnatelné s profily pozorovanými u dospělých.

<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> $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$	<u>Velmi vzácné</u> $< 1/10\,000$	<u>Není známo</u>
Poruchy imunitního systému					
			časné reakce z přecitlivělosti, někdy závažné včetně anafylaxe ¹		
Poruchy nervového systému					
bolest hlavy		Záchvaty (křeče), poruchy pohybu (včetně extrapyramidových reakcí jako jsou dystonické reakce, okulogyrické krize a dyskinesie) ²	závrť 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 ³	
Srdeční poruchy					
		arytmie, bolest na hrudi s depresí úseku ST nebo bez této deprese, bradykardie	prodloužení QTc intervalu (včetně torsade de pointes)		Ischemie myokardu (viz bod 4.4)
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 ⁴			
Poruchy kůže a podkožní tkáň					
				toxická kožní erupce (včetně toxické epidermální nekrolýzy)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
	lokální reakce v místě i.v. podání - zejména při opakovaném podávání				

¹ Anafylaxe může být život ohrožující. Reakce přecitlivělosti byly také pozorovány u pacientů, u kterých se tyto symptomy projevily při použití jiného selektivního antagonisty 5HT₃ receptoru.

² Pozorovány bez známek trvalých klinických následků.

³ Většina nahlášených případů oslepnutí odezněla během 20 minut. Většina pacientů užívala chemoterapeutické látky, včetně cisplatiny. Některé případy přechodné slepoty byly označeny jako kortikálního původu.

⁴ Tyto příhody byly obvykle pozorovány u pacientů podstupujících chemoterapii s cisplatinou.

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

Zkušenosti s předávkováním ondansetronem jsou omezené. U většiny případů byly příznaky podobné těm, které byly hlášeny u pacientů užívajících doporučené dávky (viz bod 4.8). Hlášené projevy zahrnují poruchy vidění, těžkou zácpu, hypotenzi a vazovagální epizodu s přechodnou AV bloádou II. stupně.

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce. 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.

Mechanismus účinku

Ondansetron je účinný, vysoce selektivní antagonist 5-HT₃ receptorů.

Jeho přesný způsob účinku při kontrole nevolnosti a zvracení není 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. 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 cytostatikou vyvolávajícími nevolnost a zvracení.

Ondansetron neovlivňuje plazmatickou koncentraci prolaktinu.

Úloha ondansetronu při zvracení vyvolaném opiáty nebyla stanovena.

Prodloužení QT intervalu

Účinek ondansetronu na QT interval byl hodnocen v rámci dvojitě 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

CINV

Účinnost ondansetronu při léčbě nevolnosti a zvracení 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 charakteru nežádoucích účinků.

Dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (S3AB4003) u 438 pacientů ve věku 1 až 17 let prokázala úplnou kontrolu nad zvracením 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 charakteru 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.

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

PONV

Účinnost jednorázové dávky ondansetronu při prevenci pooperační nauzey a zvracení byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 670 dětí ve věku 1 až 24 měsíců (věk ≥ 44 týdnů od početí, těl. hmotnost ≥ 3 kg). Pacienti začlenění do studie podstoupili plánovanou operaci v celkové anestezii a jejich ASA status byl ≤ III. Jednorázová 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 dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie u 1469 pacientů a pacientek (ve věku 2 až 12 let) podstupujících celkovou anestezii. Pacienti byli randomizováni a obdrželi buď jednorázovou intravenózní dávku ondansetronu (0,1 mg/kg pro pediatrické pacienty s hmotností 40 kg či méně, 4 mg pro pediatrické pacienty s hmotností více než 40 kg; počet pacientů=735) nebo placebo (počet pacientů=734). Hodnocený léčivý přípravek byl podáván po dobu nejméně 30 sekund bezprostředně před nebo po navození anestezie. Ondansetron byl v prevenci nevolnosti a zvracení významně účinnější než placebo. 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	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	bez nauzey	64	51	0,004
S3GT11	bez zvracení	60	47	0,004

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

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti ondansetronu se při opakovaném podávání nemění. Přímý vztah mezi plazmatickou koncentrací a antiemetickým účinkem nebyl prokázán.

Absorpce

Intravenózní infuze 4 mg ondansetronu podávaná po dobu 5 minut vede k maximální plazmatické koncentraci přibližně 65 ng/ml.

Distribuce

Dostupnost ondansetronu v organismu po perorálním, intramuskulárním (i.m.) a intravenózním (i.v.) podání je podobná s distribučním objemem v ustáleném stavu 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 mnoha 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 přibližně 3 hodiny.

Zvláštní populace

Rozdíly mezi pohlavími

Rozdíly mezi pohlavími byly prokázány v distribuci ondansetronu, přičemž u žen je rychlost a rozsah absorpce po perorální dávce vyšší a systémová clearance a distribuční objem nižší (upraveno podle těl. 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 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. Biologický poločas rozpadu u populace pacientů ve věku 1 až 4 měsíců byl uváděn v průměru 6,7 hodiny ve srovnání s 2,9 hodin u pacientů ve věku 5 až 24 měsíců a 3 až 12 let. Rozdíly ve farmakokinetických parametrech u populace pacientů ve věku 1 až 4 měsíců lze částečně vysvětlit vyšším procentem celkové tělesné vody u novorozenců a kojenců a vyšším distribučním objemem ve vodě rozpustných léčiv, 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 se blížily hodnotám jako u mladých dospělých. Když byly hodnoty clearance a distribučního objemu normalizovány podle tělesné hmotnosti, byly hodnoty těchto parametrů u různých věkových skupin

podobné. Dávkování stanovované na základě tělesné hmotnosti kompenzuje změny související s věkem a je účinné při normalizaci systémové expozice u pediatrických pacientů.

Populační farmakokinetická analýza po intravenózním podání ondansetronu byla provedena u 428 pacientů (u onkologických pacientů, chirurgických pacientů 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 s dospělými, s výjimkou kojenců ve věku od 1 do 4 měsíců. Distribuční objem souvisel s věkem a byl nižší u dospělých než u kojenců a dětí. Clearance souvisela s tělesnou hmotností nikoliv s věkem s výjimkou kojenců ve věku 1 až 4 měsíců. Je obtížné určit, zda u kojenců od 1 do 4 měsíců došlo k dodatečnému snížení clearance v souvislosti s věkem, nebo jen k inherentní variabilitě v důsledku nízkého počtu studovaných subjektů v této věkové skupině. Vzhledem k tomu, že pacienti mladší 6 měsíců dostanou při PONV pouze jednu dávku, není pravděpodobné, že by snížená clearance byla klinicky relevantní.

Starší pacienti

Časně studie fáze I u zdravých starších dobrovolníků ukázaly mírné snížení clearance v závislosti na věku a prodloužení poločasu ondansetronu. Široká variabilita mezi pacienty však vedla ke značnému překrývání farmakokinetických parametrů mezi mladšími (<65 let) a staršími osobami (≥65 let) a nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi mladými a staršími onkologickými pacienty zařazenými do klinických studií CINV, 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 na QTcF u pacientů ve věku ≥75 let ve srovnání s mladými dospělými. Specifické informace o dávkování jsou uvedeny pro pacienty starší 65 let a starší 75 let (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–60 ml/min) se po i.v. podání ondansetronu snižuje systémová clearance i distribuční objem, což vede k mírnému, ale klinicky nevýznamnému prodloužení eliminačního poločasu (5,4 h). Studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří jsou na pravidelné hemodialýze (studie mezi dialýzami) ukázala, že farmakokinetika ondansetronu se po i.v. podání v podstatě nezměnila.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je systémová clearance ondansetronu výrazně snížena s prodloužením eliminačního poločasu (15–32 hodin).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie klonovaných lidských srdečních iontových kanálů ukázala, že ondansetron má potenciál ovlivnit srdeční repolarizaci blokováním HERG draselných kanálů v klinicky relevantních koncentracích. V QT studii na lidských dobrovolnících bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v závislosti na dávce (viz bod 5.1. Farmakologické vlastnosti – prodloužení QT intervalu).

Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neukazují žádné známky škodlivého účinku na plod, pokud byl ondansetron podáván během organogeneze v přibližně 6 a 24-násobné maximální doporučené perorální dávce pro člověka 24 mg/den, a to na základě plochy povrchu těla.

V embryo-fetálních studiích vývoje potkanů a králíků dostávala březí zvířata v období organogeneze perorální dávky ondansetronu až do 15 mg/kg/den a 30 mg/kg/den. S výjimkou mírného snížení přírůstku tělesné hmotnosti samic u králíků nebyly zjištěny žádné významné účinky ondansetronu na samice nebo vývoj potomků. Při dávkách 15 mg/kg/den u potkanů a 30 mg/kg/den u králíků, byla dávka pro samice přibližně 6 a 24násobkem maximální doporučené perorální dávky pro člověka 24 mg/den, vztaženo na tělesný povrch.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje, březí potkani dostávali perorální dávky ondansetronu až 15 mg/kg/den od 17. dne březosti až do 21.dne vrhu. S výjimkou mírného snížení přírůstku tělesné hmotnosti samic nebyly pozorovány žádné účinky na březí potkany a na pre- a postnatální vývoj jejich potomků, včetně reprodukční výkonnosti párové generace F1. Při dávce 15 mg/kg/den u potkanů byla dávka pro samici přibližně 6násobek maximální doporučené perorální dávky pro člověka 24 mg/den, vztaženo na tělesný povrch.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

chlorid sodný
natrium-citrát
monohydrát kyseliny citronové
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)
voda pro injekci.

6.2. Inkompatibility

Infuzní roztok přípravku Ondansetron Kabi smí být mísen pouze s infuzními roztoky uvedenými v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

Před otevřením:

3 roky

Po prvním otevření:

Po prvním otevření má být léčivý přípravek použit okamžitě.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Lahve uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Lahve z LDPE uzavřené víčkem s pryžovým diskem umožňujícím zavedení jehly.

Jedna lahev obsahuje:

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 50 ml, 100 ml

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Velikosti balení:

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Pouze k jednorázovému podání.

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

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Používejte pouze roztok čirý, bezbarvý a prakticky bez částic.

Kompatibilita s jinými léky: Následující léčivé přípravky lze podávat souběžně s přípravkem Ondansetronem Kabi prostřednictvím Y-setu pro podávání ondansetronu. Obecně byla prokázána kompatibilita až po dobu 1 hodiny, je však třeba vzít v úvahu doporučení uvedená výrobcem pro souběžné podávání léků.

Cisplatina: Koncentrace do 0,48 mg/ml (např. 240 mg v 500 ml).

5-Fluoruracil: Koncentrace do 0,8 mg/ml (400 mg v 500 ml) podávané rychlostí nejméně 20 ml/h (500 ml za 24 hodin). Vyšší koncentrace 5-fluorouracilu mohou způsobit precipitaci ondansetronu. Infuze 5-fluorouracilu může obsahovat až 0,045 hm. % chloridu hořečnatého spolu s dalšími pomocnými látkami, u nichž byla prokázána kompatibilita.

Karboplatina: Koncentrace do 10 mg/ml (např. 1000 mg ve 100 ml).

Etoposid: Koncentrace do 0,25 mg/ml (např. 250 mg v 1 l).

Ceftazidim: Byla prokázána kompatibilita pro 2000 mg rekonstituovaných s 20 ml 0,9% chloridu sodného (100 mg/ml) a 2000 mg rekonstituovaných s 10 ml vody pro injekci (200 mg/ml).

Cyklofosfamid: Byla prokázána kompatibilita pro 1000 mg rekonstituovaných s 50 ml 0,9% chloridu sodného (20 mg/ml).

Doxorubicin: Koncentrace do 2 mg/ml (např. 100 mg v 50 ml).

Dexamethason: Byla prokázána kompatibilita mezi dexamethason fosfátem sodným v koncentraci až 4 mg/ml a ondansetronem, což podporuje podávání těchto léků stejnou dávkovací soupravou.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 20/515/20-C

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 20/516/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 1. 2024