

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml
infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje ondansetronum 0,16 mg (jako ondansetroni hydrochloridum dihydricum).

Jedna lahvička s 50 ml obsahuje ondansetronum 8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 3,57 mg sodíku jako dihydrát natrium-citrátu a chlorid sodný.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Prevence a léčba nauzey a zvracení vyvolaných cytotoxickou chemoterapií a radioterapií (CINV/RINV)
- Prevence a léčba pooperační nauzey a zvracení (PONZ).

Pediatrická populace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Ondansetron je k dispozici v perorální, parenterální a rektální formě, což nabízí možnost výběru způsobu podání a dávkování. Tento léčivý přípravek je však určen pouze k intravenóznímu podání.

Dávkování

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií

Emetogenní potenciál protinádorové léčby je různý v závislosti na dávkách a kombinacích chemoterapie a radioterapie v použitých léčebných režimech. Výběr dávkovacího režimu se má odvíjet od závažnosti emetogenních potíží.

Dospělí

Rozpětí dávky infuzního roztoku ondansetronu je 8-32 mg na den a dávka má být zvolena podle níže uvedeného.

- Emetogenní chemoterapie a radioterapie
Doporučená intravenózní dávka ondansetronu je 8 mg podaných bezprostředně před léčbou v infuzi trvající nejméně 15 minut.
Léčba perorální nebo rektální formou je doporučena k prevenci opožděného nebo déletrvajícího zvracení po prvních 24 hodinách.
- Chemoterapie s vysokým emetogenním účinkem
Stejná účinnost ondansetronu v průběhu prvních 24 hodin chemoterapie byla prokázána u následujících intravenózních či intramuskulárních dávkovacích schémat:
 - Ondansetron má být podán bezprostředně před chemoterapií jako jednotlivá dávka 8 mg intravenózní infuzí trvající nejméně 15 minut.
 - Dávky vyšší než 8 mg, do maximální dávky 16 mg ondansetronu, smí být podány infuzí v trvání nejméně 15 minut. Z důvodu na dávce závislého zvýšení rizika prodloužení QT intervalu nelze podat jednotlivou dávku vyšší než 16 mg (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).Ke zvládnutí chemoterapie s vysokým emetogenním účinkem lze podat dávku 8 mg ondansetronu bezprostředně před chemoterapií v krátkodobé intravenózní infuzi v trvání nejméně 15 minut, následované 2 dalšími intravenózními dávkami 8 mg s odstupem nejméně 4 hodiny nebo souvislou infuzí 1 mg/hod po dobu až 24 hodin.
Účinnost ondansetronu u vysoce emetogenní chemoterapie může být posílena přidáním jednotlivé intravenózní dávky 20 mg natrium-dexamethason-fosfátu, podaného před chemoterapií.

K zabránění opožděného nebo dlouhotrvajícího zvracení po uplynutí prvních 24 hodin se doporučuje použít perorální nebo rektální léčbu.

Pediatrická populace: CINV u dětí ve věku ≥ 6 měsíců a dospívajících

Dávka u CINV může být vypočítána podle tělesného povrchu (BSA) nebo tělesné hmotnosti; viz níže. V klinických studiích s pediatrickými pacienty byl ondansetron naředěný v 25 až 50 ml fyziologického roztoku nebo jiné kompatibilní infuzní tekutiny podáván intravenózní infuzí v trvání nejméně 15 minut. Protože tento léčivý přípravek obsahuje již naředěný ondansetron připravený k použití, není další ředění nutné. Dávky odvozené od tělesné hmotnosti vedou k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkami odvozenými od povrchu těla (body 4.4 a 5.1).

Infuze ondansetronu se má podávat intravenózně po dobu nejméně 15 minut.

K dispozici nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o použití ondansetronu v prevenci opožděného nebo déletrvajícího CINV u dětí.

K dispozici nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o použití ondansetronu k léčbě nauzey a zvracení vyvolané radioterapií u dětí.

- Dávkování podle velikosti povrchu těla (BSA)
Ondansetron se podává bezprostředně před chemoterapií jako jednotlivá intravenózní dávka 5 mg/m². Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.
S perorálním dávkováním lze započít po 12 hodinách a může pokračovat až 5 dnů (Tab. 1)
Celková denní dávka nesmí překročit dávku pro dospělé tj. 32 mg.

Tab. 1: Dávkování při chemoterapii odvozené od povrchu těla - Děti ve věku ≥ 6 měsíců a dospívající

BSA	Den 1 ^(a,b)	Dny 2-6 ^(b)
$<0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg perorálního roztoku po 12 hod	2 mg perorálního roztoku každých 12 hod
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg perorálního roztoku nebo tablet po 12 hod	4 mg perorálního roztoku nebo tablet každých 12 hod
$\geq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. nebo 8 mg i.v. plus 8 mg perorálního roztoku nebo tablet po 12 hod	8 mg perorálního roztoku nebo tablet každých 12 hod

^a Intravenózní dávka nesmí přesáhnout 8 mg

^b Celková denní dávka nesmí přesáhnout dávku pro dospělé, tj. 32 mg

- Dávkování podle tělesné hmotnosti
Dávkování odvozené od tělesné hmotnosti vede k vyšším denním dávkám ve srovnání s dávkováním odvozeným od BSA (viz body 4.4 a 5.1)
Ondansetron se podává bezprostředně před chemoterapií jako jednotlivá intravenózní dávka 0,15 mg/kg. Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg. Dvě další intravenózní dávky mají být podány ve 4hodinových intervalech.
Celková denní dávka nesmí překročit 32 mg, tj. maximální dávku pro dospělé.
S perorálním dávkováním lze započít po 12 hodinách a lze s ním pokračovat až 5 dnů (Tab. 2)

Tab. 2: Dávkování při chemoterapii odvozené od tělesné hmotnosti - Děti ve věku ≥ 6 měsíců a dospívajících

Těl. hmotnost	Den 1 ^(a,b)	Dny 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	až 3 dávky 0,15 mg/kg každé 4 hodiny	2 mg perorálního roztoku každých 12 hodin
$> 10 \text{ kg}$	až 3 dávky 0,15 mg/kg každé 4 hodiny	4 mg perorálního roztoku nebo tablet každých 12 hodin

^a Intravenózní dávka nesmí přesáhnout 8 mg

^b Celková denní dávka nesmí přesáhnout dávku pro dospělé, tj. 32 mg

Starší pacienti

Všechny intravenózní dávky je třeba podat infuzí v trvání nejméně 15 minut. U **pacientů ve věku 65-74 let** lze použít dávkovací schéma pro dospělé.

U **pacientů ve věku 75 let a starších** úvodní intravenózní dávka ondansetronu nemá překročit 8 mg. Po úvodní dávce 8 mg lze s odstupem nejméně čtyři hodiny mezi každou dávkou podat další dvě 8 mg intravenózní dávky. (Viz bod 5.2).

Viz také „Zvláštní skupiny pacientů“.

Pooperační nauzea a zvracení (PONZ)

Dospělí

- Prevence PONZ
K prevenci PONZ se doporučuje jednotlivá dávka 4 mg ondansetronu podaná při indukci do anestezie krátkodobou intravenózní infuzí.
- Léčba již vzniklého PONZ

K léčbě již přítomného PONZ se doporučuje dávka 4 mg podaná krátkodobou intravenózní infuzí.

Pediatrická populace: děti ve věku ≥ 1 měsíce a dospívající

Infuze ondansetronu se má podávat intravenózně nejméně po dobu 15 minut.

- **Prevence PONZ**
K prevenci PONZ u dětí, které podstupují chirurgický výkon v celkové anestezii, se podává jednotlivá dávka ondansetronu krátkodobou intravenózní infuzí s dávkou od 0,1 mg/kg až do maximálně 4 mg buď před, během nebo po úvodu do anestezie.
- **Léčba PONZ po operaci**
K léčbě PONZ u dětí, které podstoupily operaci v celkové anestezii, se podává po operaci jednotlivá dávka ondansetronu krátkodobou intravenózní infuzí s dávkou od 0,1 mg/kg až do maximálně 4 mg.

Starší pacienti

S použitím ondansetronu v prevenci a léčbě PONZ u starších pacientů jsou jen omezené zkušenosti. Nicméně ondansetron je pacienti staršími 65 let podstupujícími chemoterapii dobře snášen.

Viz také „Zvláštní skupiny pacientů“.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Clearance ondansetronu je zřetelně snížena a poločas v séru je zřetelně prodloužen u osob se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. U takových pacientů nemá být překročena celková denní dávka 8 mg.

Pacienti s nedostatečným metabolismem sparteinu/debrisočinu

Eliminační poločas ondansetronu je u osob, které nedostatečně metabolizují spartein/debrisočin, nezměněn. Tudíž u těchto pacientů expozice opakovanými dávkami nevede k odlišným hladinám, než jsou u běžné populace. Není požadována žádná úprava denního dávkování nebo frekvence podávání.

Způsob podání

Intravenózní podání.

4.3 Kontraindikace

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

Souběžné použití s apomorfinem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Hypersenzitivní reakce byla hlášena u pacientů, u nichž se projevila hypersenzitivita k jiným

selektivním antagonistům 5-HT₃-receptorů.

Respirační potíže mají být léčeny symptomaticky, přičemž lékaři jim, jako prekurzorům hypersenzitivních reakcí, mají věnovat zvýšenou pozornost.

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce (viz Klinická farmakologie). Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl ondansetron podáván, hlášeny také případy torsade de pointes. Nepodávejte ondansetron pacientům s vrozeným prodlouženým QT intervalem. Ondansetron je třeba podávat opatrně pacientům, u kterých došlo nebo může dojít k prodloužení QTc, včetně pacientů s poruchami elektrolytové rovnováhy, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi nebo pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu nebo poruchy elektrolytové rovnováhy. Viz bod 4.5.

Před podáním ondansetronu je třeba korigovat hypokalemii a hypomagnesemii.

Po uvedení přípravku na trh se objevila hlášení popisující pacienty, u kterých došlo po souběžném podávání ondansetronu a jiných serotonergních léčivých přípravků (včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) k rozvoji serotoninového syndromu (včetně změn duševního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních poruch). Jestliže je z klinického hlediska vyžadováno současné podávání ondansetronu a dalších serotonergních léčivých přípravků, je pacienta třeba odpovídajícím způsobem sledovat.

Podání ondansetronu k prevenci nauzey a zvracení pacientům při tonzilektomii může zakrývat okultní krvácení. Proto tito pacienti mají být po podání ondansetronu pečlivě sledováni.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 31,2 mmol (nebo 714 mg) sodíku v jedné maximální denní dávce 32 mg. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Pediatrická populace

Děti, které dostávají ondansetron spolu s hepatotoxicky působícími chemoterapeutickými látkami, je třeba pečlivě sledovat, zda nedochází k poruše funkce jater.

Nausea a zvracení vyvolané chemoterapií:

Když se vypočítává dávka v mg/kg tělesné hmotnosti a dávky se podávají ve 4hodinových intervalech, celková denní dávka bude vyšší, než když je jednotlivá dávka 5 mg/m² s následnou perorální dávkou. Srovnání účinnosti těchto dvou dávkovacích režimů nebylo předmětem klinických studií. Porovnání provedených klinických studií ukazuje podobnou účinnost obou režimů (viz bod 5.1)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou žádné důkazy o tom, že ondansetron současně podávaný s jinými léčivými přípravky, urychluje nebo zpomaluje jejich metabolismus.

Ve specifických studiích bylo prokázáno, že nedochází k interakci ondansetronu s

- alkoholem
- temezepamem,
- furosemidem,
- alfentanilem,
- tramadolem (metabolismem),
- morfinem,
- lignokainem,
- propofolem či
- thiopentalem.

Tramadol

Analgetický účinek tramadolu částečně vychází z mechanismu závislého na serotoninu. Vzhledem k tomu, že ondansetron je antagonistou 5-HT₃ receptoru, předpokládá se vliv na analgetický potenciál. Údaje z malé studie navíc ukazují, že ondansetron může snižovat analgetický efekt tramadolu.

Léčivé látky inhibující cytochrom P-450

Ondansetron je metabolizován četnými hepatickými enzymy cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Díky tomu, že schopnost metabolizovat ondansetron má více metabolických enzymů, inhibice nebo snížení aktivity jednoho enzymu (např. vrozený deficit CYP2D6) je normálně kompenzován ostatními enzymy a má vést k malým nebo nevýznamným změnám celkové clearance ondansetronu nebo požadované dávky.

Induktory CYP3A4

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

Léčivé látky prodlužující QT interval (např. antracykliny)

Použití ondansetronu s léčivými látkami prodlužujícími QT interval může vést k dalšímu prodloužení QT intervalu.

Souběžné podávání ondansetronu s kardiotoxickými léčivými látkami, např. antracykliny (jako je doxorubicin, daunorubicin nebo trastuzumab), antibiotiky (jako je erythromycin nebo ketokonazol), antiarytmiky (jako je amiodaron) a betablokátory (jako je atenolol a timolol) může zvýšit riziko arytmií (bod 4.4).

Serotonergní léčivé látky (včetně SSRI a SNRI)

Po uvedení přípravku na trh se objevily hlášení popisující pacienty, u kterých došlo po souběžném podávání ondansetronu a jiných serotonergních léčivých látek (včetně SSRI a SNRI) k rozvoji serotoninového syndromu (včetně změn duševního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních poruch). (Viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Apomorfin

Vzhledem k případům významné hypotenze a ztráty vědomí po podání ondansetronu současně s apomorfin-hydrochloridem, je souběžné podání apomorfinu kontraindikováno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití ondansetronu během těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena. Vyhodnocení experimentálních studií na zvířatech neprokázalo známky přímého nebo nepřímého škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya/plodu, průběh gestace, porod či pre- a postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Ovšem podle studií na zvířatech nelze vždy předpovědět působení u lidí. Použití ondansetronu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Testy prokázaly, že ondansetron přechází do mléka laktujících zvířat (viz bod 5.3). Tudíž je doporučeno, aby matky, které dostaly ondansetron své děti nekojily.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo

obsluhovat stroje. V psychomotorických testech ondansetron nesnižuje výkon ani nezpůsobuje útlum. Z farmakologie ondansetronu nelze předpokládat, že bude mít negativní účinky na tyto aktivity.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ondansetronu jsou bolest hlavy, zrudnutí/pocity horka a zácpa, které mohou být přechodné. Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky ondansetronu jsou změny na EKG včetně prodloužení intervalu QT (viz bod 4.4 a 4.5).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu 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 ($< 1/10\ 000$)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky byly z větší části určeny z dat z klinických studií s originálním léčivým přípravkem. Tato data brala v úvahu incidenci v placebové skupině. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly z větší části určeny ze spontánních dat získaných po uvedení originálního přípravku na trh.

Následující frekvence jsou určeny odhadem za standardně doporučených dávek ondansetronu.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Okamžitá hypersenzitivní reakce, někdy těžká, včetně anafylaxe. Anafylaxe může být fatální.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Méně časté: Byly pozorovány mimovolní pohyby, jako jsou extrapyramidální reakce, např. okulygrická krize, dystonické reakce a dyskineze bez definitivního průkazu přetrvávajících klinických následků a záchvaty (např. epileptické křeče) ačkoliv žádný známý farmakologický mechanismus ondansetronu nevysvětluje vyvolání těchto účinků.

Vzácné: Závrať během rychlého intravenózního podání.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: Deprese.

Poruchy oka

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

Velmi vzácné: Přechodná slepota převážně během intravenózního podání. Většina hlášených případů slepoty vymizela během 20 minut. Většině pacientů byla podávána chemoterapie zahrnující cisplatinu. U některých případů přechodné slepoty bylo nahlášeno, že jsou kortikálního původu.

Srdeční poruchy

Méně časté: Bolest na hrudi s depresí segmentu ST nebo bez této deprese, srdeční arytmie, bradykardie.

V ojedinělých případech mohou být kardiální arytmie fatální.

Vzácné: Prodloužení QTc intervalu (včetně torsade de pointes)

Cévní poruchy

Časté: Návaly nebo pocity tepla.

Méně časté: Hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Škytavka

Gastrointestinální poruchy

Časté: O ondansetronu je známo, že zpomaluje čas průchodu obsahu tlustým stěvem a může u některých pacientů způsobit zácpu.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Bylo pozorováno asymptomatické zvýšení hodnot funkčních jaterních testů. Tyto reakce byly často pozorovány u pacientů po chemoterapii např. s cisplatinou.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Reakce přecitlivělosti v okolí místa podání (např. vyrážka, kopřivka, svědění).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Lokální reakce v místě podání.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících je srovnatelný s profilem pozorovaným 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

S předávkováním ondansetronem je jen malá zkušenost. Ve většině případů byly příznaky podobné příznakům pozorovaným u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky (viz bod 4.8).

Projevy, které byly hlášeny, zahrnují poruchy zraku, těžkou zácpu, hypotenzi a vagové cévní epizody s přechodným AV blokem II. stupně. Ve všech případech příznaky zcela odezněly.

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce. V případě předávkování se doporučuje sledování 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

Specifické antidotum pro předávkování ondansetronem neexistuje. Tudíž ve všech případech podezření na předávkování, je za přiměřenou považována léčba symptomatická a podpurná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika, antagonisté serotoninových 5HT₃ receptorů
ATC kód: A04AA01

Mechanismus účinku

Ondansetron je silný, vysoce selektivní antagonist 5-hydroxytryptamin HT₃ (5HT₃) receptorů.

Jeho přesný způsob, jak omezuje nauzeu a zvracení není znám. Chemoterapeutika a radioterapie mohou způsobit uvolňování 5HT v tenkém střevě a dáivý reflex je spuštěn aktivací aferentních vláken vagu receptory 5HT₃. Ondansetron blokuje spuštění tohoto reflexu.

Aktivace aferentních vagových vláken může také vyvolat uvolnění 5HT v area postrema, jež je lokalizována na spodině čtvrté komory a to může rovněž podporovat zvracení centrálním mechanismem.

Tudíž účinek ondansetronu na kontrolu nauzey a zvracení vyvolaných cytotoxickou chemoterapií a radioterapií je pravděpodobně dán antagonizmem receptorů 5HT₃ na neuronech lokalizovaných jak v periferním, tak v centrálním nervovém systému.

Mechanismus účinku u pooperační nauzey a zvracení není znám, ale může existovat stejný mechanismus jako u cytotoxicky vyvolané nauzey a zvracení.

Ondansetron nemění plazmatické koncentrace prolaktinu.

Farmakodynamické účinky

Role ondansetronu v léčbě zvracení vyvolaného opiáty nebyla ještě stanovena.

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 infuzně v průběhu 15 minut v dávkách 8 mg a 32 mg. Při nejvyšší testované dávce 32 mg byl maximální průměrný rozdíl (horní limit 90 % intervalu spolehlivosti) QTcF vůči placebo po korekci na výchozí stav 19,6 (21,5) ms. Při nejnižší testované dávce 8 mg byl maximální průměrný rozdíl (horní limit 90 % intervalu spolehlivosti) QTcF vůči placebo po korekci na výchozí stav 5,8 (7,8) ms. V této studii nebyly naměřeny větší hodnoty QTcF než 480 ms a žádné prodloužení QTcF nebylo větší než 60 ms. U elektrokardiografických PR a QRS intervalů nebyly zjištěny žádné významné změny.

Klinické studie s pediatrickou populací

CINV

Účinnost ondansetronu na zvládnutí zvracení a nauzey vyvolané protinádorovou chemoterapií byla vyhodnocena v dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii 415 pacientů ve věku od 1 do 18 let (S3AB3006). Ve dnech chemoterapie pacienti dostali buď ondansetron 5 mg/m² intravenózně + perorálně 4 mg ondansetronu po 8-12 hodinách nebo ondansetron 0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně po 8-12 hodinách. Během nejkritičtějšího dne chemoterapie se zvracení nevyskytlo ve 49 % (5 mg/m² intravenózně + perorálně 4 mg ondansetronu) a ve 41 % (0,45 mg/kg intravenózně + placebo perorálně). Po ukončení chemoterapie obě skupiny dostaly 4 mg ondansetronu v perorálním roztoku dvakrát denně po dobu 3 dnů. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl rozdíl v celkové incidenci ani charakteru nežádoucích účinků.

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie (S3AB4003) u 438 pacientů ve věku od 1 roku do 17 let prokázala kompletní potlačení zvracení v nejkritičtějším

dnu chemoterapie u

- 73 % pacientů, kterým byl ondansetron podán intravenózně v dávce 5 mg/m² spolu s 2-4 mg dexamethasonu perorálně.
- 71 % pacientů, kterým byl podán ve dnech chemoterapie ondansetron ve formě perorálního roztoku v dávce 8 mg + 2-4 mg dexamethasonu perorálně.

Po chemoterapii obě skupiny dostávaly 4 mg perorálního roztoku ondansetronu dvakrát denně po dobu 2 dnů. Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl rozdíl v celkové incidenci ani charakteru nežádoucích účinků.

Účinnost ondansetronu u 75 dětí ve věku 6-48 měsíců byla zkoumána v otevřené, nesrovnávací klinické studii v jedné větvi (S3A40320). Všechny děti dostaly tři intravenózní dávky ondansetronu 0,15 mg/kg, podané 30 minut před zahájením chemoterapie a pak za 4 hodiny a 8 hodin od první dávky. Kompletní kontrola zvracení byla dosažena u 56 % pacientů.

Jiná, otevřená, nesrovnávací klinická studie s jednou větví (S3A239) zkoumala účinnost jedné intravenózní dávky 0,15 mg/kg ondansetronu, po níž následovaly 2 perorální dávky ondansetronu ve výši 4 mg u dětí ve věku <12 let a 8 mg u dětí ≥12 let (celkový počet dětí n=28). Kompletní kontroly zvracení bylo dosaženo u 42 % pacientů.

PONZ

Účinnost jednotlivé dávky ondansetronu v prevenci pooperační nauzey a zvracení byla sledována v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u 670 dětí ve věku od 1 do 24 měsíců (věk teoreticky ≥44 týdnů, hmotnost ≥3 kg). Zahrnovala pacienty s ASA ≤III, u nichž byla plánovaná operace v celkové narkóze. Jednotlivá dávka ondansetronu 0,1 mg/kg byla podávána po dobu 5 minut následně po úvodu do anestezie. Podíl těch, kteří měli alespoň jednu epizodu zvracení během 24hodinového období hodnocení, byl vyšší u těch, kteří dostali placebo, než u těch, kterým byl podán ondansetron (28 % vs. 11 %, p <0,0001).

Čtyři dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie byly provedeny u 1 469 pacientů obojího pohlaví, kteří se podrobili celkové anestezii (od 2 do 12 let věku). Pacienti byli randomizováni do skupin - buď s jednotlivou dávkou ondansetronu (0,1 mg/kg pro pediatrické pacienty o hmotnosti 40 kg a méně, 4 mg pro pediatrické pacienty s hmotností větší než 40 kg; počet pacientů=735), nebo s placebem (počet pacientů=734). Hodnocené léčivo bylo podáno po dobu delší než 30 sekund, bezprostředně před nebo po úvodu do anestezie. V prevenci nauzey a zvracení byl ondansetron signifikantně účinnější než placebo. Přehled výsledků těchto studií je uveden v tabulce 3.

Tab. 3: Prevence a léčba PONZ u pediatrických pacientů – odpověď na léčbu během 24 hodin

Studie	Cílová hodnota	Ondansetron %	Placebo %	p hodnota
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	žádná nauzea	64	51	0,004
S3GT11	žádné zvracení	60	47	0,004

CR = žádné epizody zvracení, zotavení nebo ukončení

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti ondansetronu se po opakovaných dávkách nemění. Přímý vztah mezi plazmatickou koncentrací ondansetronu a antiemetickým účinkem nebyl prokázán.

Absorpce

Po **perorálním podání** je ondansetron pasivně a kompletně absorbován ze zažívacího traktu a podléhá metabolismu v játrech (biologická dostupnost je kolem 60 %). Maximální plazmatické koncentrace okolo 30 ng/ml je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po podání dávky 8 mg. Dávky nad 8 mg zvyšují systémovou expozici ondansetronem víc než proporcionálně, což může u vyšších perorálních dávek odrážet snížení metabolismu játry. Biologická dostupnost po perorálním podání je lehce zvýšena po jídle, ale není ovlivněna antacidy.

Intravenózní infuze 4 mg ondansetronu podaná během 5 minut vede k maximální plazmatické koncentraci kolem 65 ng/ml. Po **intramuskulárním podání** ondansetronu je maximální plazmatické koncentrace kolem 25 ng/ml dosaženo během 10 minut po injekci.

Distribuce

Distribuce ondansetronu po podání dávek perorálně, intramuskulárně a intravenózně je podobná, s rovnovážným stavem distribučního objemu kolem 140 litrů. Ekvivalentní systémové expozice je dosaženo po intramuskulárním a intravenózním podání ondansetronu.

Vazba na bílkoviny je středně významná (70-76 %).

Biotransformace

Ondansetron je ze systémového oběhu odstraňován převážně metabolismem v játrech vícečetnými enzymatickými cestami. Chybění enzymu CYP2D6 (debrisochinový polymorfismus) nemá vliv na farmakokinetiku ondansetronu.

Eliminace

Méně než 5 % absorbované dávky je vyloučeno nezměněno močí.

Terminální poločas je asi 3 hodiny.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

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 vztažená 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 v rozmezí 3-12 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 léčivých látek, 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 do 12. roku věku dosahují hodnot jako u mladých dospělých. Jestliže clearance a distribuční objem byly vztaženy k tělesné hmotnosti, jsou velmi podobné jako u ostatních skupin pacientů. Dávkování stanovené na základě tělesné hmotnosti kompenzuje změny související s věkem a je u pediatrických pacientů účinné v normalizaci systémové expozice.

Farmakokinetická analýza populace byla po intravenózním podání ondansetronu provedena u 428 subjektů (pediatrických 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. Kvůli nízkému počtu pacientů této věkové skupiny v klinické studii je obtížné vyvodit závěry, jestli snížení clearance navíc bylo dáno věkem kojenců 1-4 měsíce věku nebo prostě vrozenou variabilitou. Jelikož pacienti ve věku do 6 měsíců budou dostávat při PONZ pouze jednotlivou dávku, pokles clearance pravděpodobně nebude klinicky relevantní.

Starší pacienti

V raných studiích 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 pacientů (≥65 let věku), přičemž v bezpečnosti a účinnosti u mladších a starších pacientů s nádorovým onemocněním zařazených do klinických studií CINV 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 předpokládán u pacientů ≥75 let věku větší vliv na QTcF než u mladších dospělých. Pro pacienty starší 65 let a pacienty starší 75 let jsou uvedeny specifické informace o dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s 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.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je po perorálním, intravenózním nebo intramuskulárním podání systémová clearance ondansetronu zřetelně snížena s prodloužením eliminačního poločasu (15-32 hodin) a biologická dostupnost po perorálním podání díky snížení metabolismu dosahuje 100 %.

Rozdíly dané pohlavím

Byly prokázány rozdíly v distribuci ondansetronu v závislosti na pohlaví, ženy mají po perorální dávce vyšší rychlost a rozsah absorpce a sníženou systémovou clearance a distribuční objem (přízpusobený hmotnosti).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ondansetron a jeho metabolity se hromadí v mléce potkaních samic, poměr mléko/plazma byl 5,2/1.

Studie na klonovaných lidských kardiálních iontových kanálech ukázaly, že ondansetron má potenciál ovlivnit kardiální repolarizaci přes blokádu HERG kaliových kanálů. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádným jiným léčivým přípravkem s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

- *Lahvičky před otevřením:*
2 roky
- *Po prvním otevření:*
Tento léčivý přípravek má být použit ihned po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z LDPE:
Jedna lahvička obsahuje: 50 ml

Velikosti balení: 10 x 50 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován (rovněž i po naředění). Použit lze pouze čirý, bezbarvý roztok prakticky prostý částic.

Kompatibilita s jinými léčivými přípravky: Následující léčivé přípravky smějí být podávány současně s přípravkem Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml s použitím aplikačního setu s Y-spojku pro podání ondansetronu. Kompatibilita byla prokázána po dobu až 1 hodiny, nicméně je třeba vzít v úvahu doporučení uvedené výrobcem pro současně podávaný léčivý přípravek.

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

Karboplatina: Koncentrace v rozsahu 0,18 mg/ml až 9,9 mg/ml (např. 90 mg v 500 ml až 990 mg ve 100 ml)

Etoposid: Koncentrace v rozsahu 0,14 mg/ml až 0,25 mg/ml (např. 72 mg v 500 ml až 250 mg v 1 litru)

Ceftazidim: Kompatibilita byla prokázána pro 2 000 mg rekonstituované s 20 ml NaCl 0,9 % a 2 000 mg rekonstituované s 10 ml vody na injekci.

Cyklofosamid: Kompatibilita byla prokázána u 1 000 mg rekonstituovaného s 50 ml NaCl 0,9 %.

Doxorubicin: Koncentrace do 2 mg/ml (např. 10 mg v 5 ml nebo 100 mg ve 200 ml).

Dexamethason: Kompatibilita mezi natrium-dexamethason-fosfátem a ondansetronem byla prokázána při použití stejného aplikačního setu s výslednou koncentrací v setu 32 mikrogramů – 2,5 mg/ml u natrium-dexamethason-fosfátu a 8 mikrogramů – 0,75 mg/ml u ondansetronu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Německo

Poštovní adresa:
34209 Melsungen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20/444/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26.10.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.10.2016