Sp.zn.sukls265512/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron Accord 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 2 mg ondansetronum (jako ondansetroni hydrochloridum dihydricum).

Jedna ampule o objemu 2 ml obsahuje 4 mg ondansetronum (jako ondansetroni hydrochloridum dihydricum).

Jedna ampule o objemu 4 ml obsahuje 8 mg ondansetronum (jako ondansetroni hydrochloridum dihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem: 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 3,62 mg sodíku jako dihydrát citronanu sodného, chlorid sodný a hydroxid sodný.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí:

Léčba nevolnosti a zvracení vyvolaného cytotoxickou chemoterapií a radioterapií. Prevence a léčba pooperační nevolností a zvracení (PONV).

Pediatrická populace:
Léčba nevolnosti a zvracení vyvolaného chemoterapií u dětí ve věku ≥ 6 měsíců.

Prevence a léčba pooperační nevolnosti a zvracení u dětí ve věku ≥ 1 měsíc.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Nevolnost a zvracení vyvolané chemoterapií a radioterapií:
Dospělí: Emetogenní možnosti léčby rakoviny se liší v závislosti na dávkách a kombinaci chemoterapeutických a radioterapeutických režimů. Způsob podání a dávkování ondansetronu má být v rozsahu 8-32 mg denně a vybrán jak je uvedeno níže.

Emetogenní chemoterapie a radioterapie:
Ondansetron může být podáván buď rektálně, perorálně (tablety nebo sirup), intravenózně nebo intramuskulárně.

U většiny pacientů léčených emetogenní chemoterapií nebo radioterapií má být ondansetron 8 mg podáván pomalou intravenózní injekcí (ne méně než 30 sekund) nebo intramuskulární injekcí, bezprostředně před léčbou, následně 8 mg perorálně každých dvanáct hodin.

Na ochranu proti opožděnému nebo prodlouženému zvracení po prvních 24 hodinách má perorální nebo rektální léčba ondansetronem pokračovat až po dobu 5 dnů po léčbě.

Vysoce emetogenní chemoterapie: U pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií, např. vysoké dávky cisplatiny, může být ondansetron podáván buď perorálně, rektálně, intravenózně nebo intramuskulárně. Bylo prokázáno, že ondansetron je stejně účinný v následujících dávkách během prvních 24 hodin chemoterapie:

- Jedna dávka 8 mg podaná pomalou intravenózní injekcí (ne méně než 30 sekund) nebo intramuskulární injekcí před zahájením chemoterapie.
- Dávka 8 mg pomalou intravenózní injekcí (ne méně než 30 sekund) nebo intramuskulárními dávkami 8 mg po dvou až čtyřech hodinách, nebo stálou infuzí 1mg/hod až po dobu 24 hodin.
- Maximální počáteční intravenózní dávka je 16 mg naředěných v 50-100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) a podávána po dobu ne méně než 15 minut bezprostředně před chemoterapií. Počáteční dávka ondansetronu může být následována dvěma dalšími 8mg intravenózními dávkami (ne méně než 30 sekund) nebo intramuskulárními dávkami v odstupu čtyř hodiny od sebe.
- Jednorázová dávka vyšší než 16 mg nesmí být podána kvůli riziku prodloužení QT intervalu, které je závislé na dávce (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Výběr dávkovacího režimu má být stanoven podle závažnosti emetogenního problému.
Účinnost ondansetronu při vysoce emetogenní chemoterapii lze zvýšit přidáním jednorázové intravenózní dávky 20 mg sodné soli dexamethason fosfátu, podané před zahájením chemoterapie.

Na ochranu proti opožděnému nebo déle trvajícímu zvracení po dobu prvních 24 hodin má pokračovat perorální nebo rektální léčba ondansetronem až po dobu 5 dnů.

Pediatrická populace:
Zvracení a nevolnost vyvolané chemoterapií (CINV) u dětí ve věku ≥ 6 měsíců a u dospívajících:
Dávku na léčbu CINV lze vypočítat na základě tělesného povrchu (BSA) nebo na základě hmotnosti – viz níže. V pediatrických klinických studiích byl ondansetron po naředění v 25 až 50 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku podáván intravenózní infuzí po dobu nejméně 15 minut.

Dávkování na základě hmotnosti má za následek vyšší denní dávkování ve srovnání s dávkováním na základě tělesného povrchu (BSA) - viz body 4.4 a 5.1.

Ondansetron hydrochlorid má být naředěn v 5% dextróze nebo v 0,9% chloridu sodného nebo jiným kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6) a podáván intravenózní infuzí trvající nejméně 15 minut.

K dispozici nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií ohledně použití ondansetronu injekce v prevenci zpožděného nebo déle trvajícího CINV. K dispozici nejsou žádné údaje z kontrolovaných klinických studií o využití ondansetronu injekce pro nevolnost a zvracení vyvolané radioterapií u dětí.

Dávkování podle BSA:
Ondansetron má být podán bezprostředně před chemoterapií jako jednorázová intravenózní dávka 5 mg/m^2. Jednorázová intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

K perorálnímu podání může dojít o 12 hodin později a může pokračovat až po dobu 5 dnů (tabulka 1). Celková dávka během 24 hodin (podána v oddělených dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělého 32 mg.

Tabulka 1: Dávkování podle BSA pro chemoterapii – Děti ve věku ≥ 6 měsíců a dospívající

BSA	Den 1[a,b]	Dny 2-6[(b)]
< 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 2 mg sirup po 12 hodinách	2 mg sirup každých 12 hodin
≥0,6 m^2 ≤ 1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 4 mg sirup po 12 hodinách	4 mg sirup nebo tableta každých 12 hodin
> 1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 8 mg sirup nebo tableta po 12 hodinách	8 mg sirup nebo tableta každých 12 hodin

[a] Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.
[b] Celková denní dávka během 24 hodin (podána v oddělených dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělého 32 mg.
Upozornění: k dispozici nemusí být všechny lékové formy.

Dávkování podle tělesné hmotnosti:
Dávkování podle tělesné váhy má za následek v porovnání s dávkováním podle BSA vyšší celkové denní dávky – (viz body 4.4 a 5.1).

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

Dvě další intravenózní dávky mohou být podány ve 4hodinových intervalech.

Perorální podávání může být zahájeno o 12 hodin později a může pokračovat až po dobu 5 dnů (tabulka 2).

Celková dávka během 24 hodin (podána v oddělených dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělého 32 mg.

Tabulka 2: Dávkování podle tělesné váhy pro chemoterapii – Děti ve věku ≥ 6 měsíců a dospívající

Hmotnost	Den 1[(a,b)]	Dny 2-6[(b)]
≤10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny.	2 mg sirup každých 12 hodin.
> 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny.	4 mg sirup nebo tableta každých 12 hodin.

[a] Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.
[b] Celková dávka během 24 hodin (podaná v jednorázových dávkách) nesmí překročit dávku pro dospělého 32 mg.
Upozornění: k dispozici nemusí být všechny lékové formy.

Starší pacienti:
U pacientů ve věku 65 až 74 let, může být následován režim dávkování pro dospělé. Všechny intravenózní dávky se ředí v 50-100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) a podávají se po dobu 15 minut.

U pacientů ve věku 75 let nebo starších, počáteční intravenózní dávka ondansetronu nemá překročit 8 mg. Všechny intravenózní dávky se ředí v 50-100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního infuzního roztoku (viz bod 6.6) a podávají se po dobu 15 minut.

Počáteční dávka 8 mg může být následována dalšími dvěma intravenózními dávkami 8 mg, podávanými infuzí po dobu 15ti minut a podávané s odstupem nejméně čtyř hodin od sebe (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin:
Nevyžaduje se žádná změna denního dávkování nebo frekvence dávkování, nebo způsob podávání.

Pacienti s poruchou funkce jater:
Clearance ondansetronu je významně snížena a sérový poločas výrazně prodloužen u jedinců se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů nemá být překročena celková denní dávka 8 mg, a proto se doporučuje parenterální nebo perorální podání.

Pacienti s oslabeným metabolismem sparteinu/debrisochinu:
Poločas eliminace ondansetronu se u osob klasifikovaných jako pomalí metabolizátoři sparteinu a debrisoquinu nemění. V důsledku toho se u takovýchto pacientů opakovaným dávkováním dosáhne takových hladin expozice léku, které se neliší od těch u běžné populace. Nevyžaduje se žádná změna denní dávky nebo frekvence dávkování.

Pooperační nevolnost a zvracení (PONV):

Dospělí:
Pro prevenci PONV: Ondansetron lze podávat perorálně nebo intravenózní či intramuskulární injekcí.

Ondansetron může být podán v jednorázové dávce 4 mg intramuskulární nebo pomalou intravenózní injekcí v úvodu anestézie.

K léčbě zjištěné PONV: Doporučuje se jednorázová dávka 4 mg podaná intramuskulárně nebo pomalou intravenózní injekcí.

Pediatrická populace:
PONV u dětí ve věku ≥ 1 měsíc a u dospívajících.

Pro prevenci PONV u pediatrických pacientů, jejichž operace se provádí v celkové anestézii, může být podána jednorázová dávka ondansetronu pomalou intravenózní injekcí (ne méně než 30 sekund) v dávce 0,1 mg/kg na maximálně 4 mg buď před, při nebo po uvedení do anestézie.

Pro léčbu PONV po operaci u pediatrických pacientů, jejichž operace se provádí v celkové anestézii, může být podána jednorázová dávka ondansetronu pomalou intravenózní injekcí (ne méně než 30 sekund) v dávce 0,1 mg/kg na maximálně 4 mg.

O použití ondansetronu pro léčbu PONV u dětí mladších 2 let nejsou žádné údaje.

Starší pacienti:
S podáváním ondansetronu při prevenci a léčbě PONV u starších pacientů existují omezené zkušenosti, nicméně ondansetron je u pacientů starších 65 let, kteří podstupují chemoterapii, dobře tolerován.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:
Není vyžadována žádná změna denního dávkování nebo frekvence dávkování, nebo způsobu podávání.

Pacienti s poruchou funkce jater:
Clearance ondansetronu je značně snížena a sérový poločas je výrazně prodloužen v důsledku středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater. U takových pacientů nemá být překročena celková denní dávka 8 mg a proto se doporučuje parenterální nebo perorální podávání.

Pacienti s oslabeným metabolismem sparteinu/debrisochinu:
Poločas eliminace ondansetronu se u osob klasifikovaných jako pomalí metabolizátoři sparteinu a debrisoquinu nemění. V důsledku toho se u těchto pacientů opakovaným dávkováním dosáhne takových hladin expozice léku, které se se neliší od těch u běžné populace. Nevyžaduje se žádná změna denní dávky nebo frekvence dávkování.

Způsob podání
Pro intravenózní nebo intramuskulární injekci nebo intravenózní infuzi po naředění.

Pokyny k ředění přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Předepisující lékaři, kteří mají v úmyslu použít ondansetron při prevenci opožděné nevolnosti a zvracení při chemoterapii nebo radioterapii u dospělých, dospívajících a dětí, mají vzít v úvahu současnou praxi a příslušné pokyny u přípravku.

4.3 Kontraindikace

Současné podávání s apomorfinem (viz bod 4.5). Hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alergické reakce byly hlášeny u pacientů, kteří vykazují hypersenzitivitu na jiné selektivní antagonisty $5HT_3$ receptorů.

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

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce (viz bod 5.1). Navíc, po uvedení přípravku na trh, byly zaznamenány případy Tarsade de Pointes u pacientů užívajících ondanestron. Ondansetron nepodávejte pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. Proto je třeba opatrnosti při podávání ondansetronu pacientům, u kterých se vyskytuje nebo se může rozvinout prodloužení QTc, včetně pacientů s elektrolytovými abnormalitami, městnavým srdečním selháním, bradyarytmií, nebo pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení QT intervalu nebo elektrolytovým abnormalitám.

Hypokalemie a hypomagnesemie mají být před podáním ondansetronu upraveny.

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

Vzhledem k tomu, že je známo, že ondansetron prodlužuje délku průchodu tlustým střevem, mají být pacienti s příznaky subakutní střevní obstrukce po podání sledováni.

U pacientů s adenotonsilární operací užívání ondansteronu pro prevenci nevolnosti a zvracení, může maskovat okultní krvácení. Proto mají být takoví pacienti po podání ondansetronu pozorně sledováni.

Ondansetron injekce obsahuje 2,5 mmol (nebo 57,9 mg) sodíku v maximální denní dávce 32 mg. To je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Pediatrická populace:

Pediatričtí pacienti užívající ondansetron s hepatotoxickými chemoterapeutickými látkami mají být pečlivě sledováni z důvodu poruchy funkce jater.

CINV
Při výpočtu dávky na mg/kg a podávání tří dávek ve čtyřhodinových intervalech, celková denní dávka bude vyšší, než pokud je jednorázová dávka 5mg/m^2 následována perorálním podáním. Účinnost těchto dvou různých režimů dávkování nebyla v rámci klinických studií zkoumána. Porovnávací studie ukazují na podobnou účinnost u obou režimů (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neexistuje žádný důkaz, že by ondansetron buď indukoval nebo inhiboval metabolismus jiných léků běžně podávaných společně s ním. Specifické studie prokázaly, že při podání ondansetronu s alkoholem, temazepanem, nedochází k žádným farmakokinetickým interakcím.

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

Je třeba opatrnosti, pokud je ondansetron podáván současně s léky, které prodlužují QT interval a/nebo způsobují elektrolytové abnormality. (Viz bod 4.4).

Použití ondansetronu s léky, které prodlužují interval QT, může mít za následek další prodloužení QT. Současné užívání ondansetronu s kardiotoxickými léky (např. antracykliny, jako je doxorubicin, daunorubicin nebo trastuzumab), antibiotiky (např. erythromycin), antimykotiky (např. ketokonazol), antiarytmiky (např. amiodaron) a betablokátory (např. atenolol nebo timolol) může zvýšit riziko arytmie (viz bod 4.4).

Serotoninergní léky (např. SSRI a SNRI):
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).

Apomorfin: Byly hlášeny případy vážné hypotenze a ztráty vědomí při současném podání apomorfin-hydrochloridu a ondansetronu. Současné podání s apomorfinem je kontraindikováno.

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

Tramadol
Údaje z malých studií naznačují, že ondansetron může snížit analgetický účinek tramadolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Na základě zkušeností z epidemiologických studií u lidí existuje u ondansetronu podezření, že při podání během prvního trimestru těhotenství způsobuje malformace orofaciální oblasti. V jedné kohortové studii zahrnující 1,8 milionu těhotenství bylo použití ondansetronu v prvním trimestru

spojováno se zvýšeným rizikem rozštěpu v oblasti dutiny ústní (3 dodatečné případy na 10 000 léčených žen; upravené relativní riziko, 1,24, (95% CI 1,03–1,48)).

Dostupné epidemiologické studie týkající se srdečních malformací vykazují sporné výsledky. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky.
Ondansetron se během prvního trimestru těhotenství nemá podávat.

Kojení
Testy prokázaly, že ondansetron přechází do mléka kojících zvířat. Proto se doporučuje, aby matky užívající ondansetron své děti nekojily.

Fertilita
Nejsou k dispozoci žádné informace o účincích ondansetronu na lidskou plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V psychomotorických testech bylo zjištěno, že ondansetron nenarušuje výkon ani nezpůsobuje sedaci. Žádné škodlivé účinky na tyto činnosti nejsou předpovídány z farmakologie ondansetronu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky seřazené dle systémově-orgánové klasifikace a frekvence jsou uvedeny níže. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté (>1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10,000 až <1/1000) a velmi vzácné (<1/10,000). Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky byly obecně stanoveny z údajů z klinických studií. Incidence u placeba byla vzata v úvahu. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly obecně stanoveny z post-marketingových hlášení.

Následující četnosti jsou odhadovány pro standardní doporučené dávky ondansetronu. Profily nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byly srovnatelné s těmi u dospělých.

Poruchy imunitního systému
Vzácné: Okamžité hypersenzitivní reakce, někdy vážné včetně anafylaxe.

Poruchy nervového systému
Velmi časté: Bolest hlavy
Méně časté: Křeče, poruchy hybnosti (včetně extrapyramidové reakce jako dystonické reakce, okulogyrická krize nebo dyskinese)[1]
Vzácné: Závratě při rychlém intravenózním podání.

Poruchy oka:
Vzácné: Přechodné poruchy zraku (např. rozmazané vidění), převážně během i.v. podání.
Velmi vzácné: Přechodná slepota převážně po intravenózním podání[2].

Srdeční poruchy:
Vzácné: Prodloužení intervalu QTc (včetně Torsade de Pointes).
Méně časté:: Arytmie, bolest na hrudi s nebo bez deprese segmentu ST, bradykardie.

Cévní poruchy
Časté: Pocit tepla a zrudnutí.

Méně časté: Hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Méně časté: Škytavka.

Gastrointestinální poruchy
Časté: Zácpa.

Poruchy jater a žlučových cest
Méně časté: Asymptomatické zvýšení jaterních testů[3].

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Méně časté: Lokální reakce v místě vpichu i.v. injekce

[1] Pozorované bez definitivního důkazu přetrvávajících klinických následků.

[2] Většina případů slepoty vymizela během 20 minut. Většina pacientů dostávala chemoterapeutické látky, které obsahovaly cisplatinu. Některé případy přechodné slepoty byly hlášeny jako kortikálního původu.

[3] Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány často 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 a příznaky
Je málo zkušeností s předávkováním ondansetronem. Ve většině případů byly symptomy podobné těm, které byly již evidovány u pacientů užívající doporučené dávky (viz bod 4.8). Mezi hlášené projevy patří poruchy vidění, závažná zácpa, hypotenze a vazovagální epizoda s přechodným AV blokem druhého stupně.

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

Po perorálním předávkování u malých dětí byly hlášeny případy shodné se serotoninovým syndromem.

Pediatrická populace
Pediatrické případy v souladu se serotoninovým syndromem byly hlášeny po neúmyslném předávkování při perorálním podání ondansetronu (překročeno odhadované požití 4 mg/kg) u kojenců a dětí ve věku 12 měsíců až 2 roky.

Léčba
Vůči ondansetronu neexistuje žádné specifické antidotum, proto má být ve všech případech předávkování dle potřeby zahájena léčba symptomatická a podpůrná.

Další léčba má být klinicky indikována nebo doporučena národním toxikologickým centrem, pokud je k dispozici.

Užití ipecacuanhy pro léčbu předávkování ondansetronem není doporučeno, jelikož pacienti nejsou schopni odpovědět vzhledem k antiemetickým akcím samotného ondansetronu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a antinausenty, antagonisté serotoninových $5HT_3$ receptorů
ATC kód: A04AA01

Mechanismus účinku
Ondansetron je účinný, vysoce selektivní antagonista $5HT_3$ receptorů.

Jeho přesný způsob účinku při kontrole nevolnosti a zvracení není známý. Chemoterapeutika a radioterapie mohou způsobit uvolnění 5HT v tenkém střevě a spustí zvracecí reflex aktivací vagu díky receptorům $5HT_3$. Ondansetron blokuje zahájení tohoto reflexu. Aktivace vagální aferentace může rovněž uvolnit 5HT v oblasti area postrema, která se nachází na úrovni čtvrté komory a to může podpořit zvracení prostřednictvím centrálního mechanismu. Účinek ondansetronu na řízení nevolnosti a zvracení způsobeného cytotoxickou chemoterapií a radioterapií je tak pravděpodobně v důsledku antagonismu receptorů $5HT_3$ v neuronech, které se nachází jak v periferním tak v centrálním nervovém systému. Mechanismus účinku při pooperační nevolnosti a zvracení nejsou známy, ale mohou být společné s nevolností a zvracením vyvolaným cytotoxicitou.

Ondansetron nemění plazmatické koncentrace prolaktinu.

Úloha ondansetronu při zvracení vyvolaném opiáty není dosud určena.

Prodloužení QT intervalu
Účinek ondansetronu na prodloužení QTc intervalu byl hodnocen v rámci dvojitě zaslepené, randomizované, placebem a pozitivně (moxifloxacinem) kontrolované studii se zkříženým uspořádáním u 58 zdravých dospělých můžů a žen.
Ondansetron byl podáván infuzí v dávkách 8 mg a 32 mg po dobu 15 minut. Při nejvyšší testované dávce, 32 mg, byl průměrný maximální rozdíl QTcF intervalu proti placebu po korekci výchozího stavu 19,6 msec (horní limit 90% IS byl 21,5 msec). Při nejnižší testované dávce, 8 mg, byl průměrný maximální rozdíl QTcF intervalu proti placebu po korekci výchozího stavu 5,8 msec (horní limit 90% IS byl 7,8 msec).
V této studii nebyly naměřeny hodnoty QTcF větší než 480 ms a prodloužení QTcF nebylo větší než 60 msec. Nebyly pozorovány signifikantní změny PR a QRS intervalu na EKG.

<u>Pediatrická populace:</u>
CINV
Účinnost ondansetronu při kontrole zvracení a nevolnosti vyvolané chemoterapií při léčbě rakoviny byla hodnocena ve dvojitě zaslepené studii u 415 pacientů ve věku 1až 18 let (S3AB3006). Během chemoterapie pacienti dostávali buď ondansetron 5 mg/m^2 intravenózně a ondansetron 4 mg peroroálně po 8 až 12 hodinách nebo ondansetron 0,45 mg/kg intravenózně a placebo po 8 až 12 hodinách. Po chemoterapii obě skupiny obdržely 4 mg ondansetron sirupu dvakrát denně po dobu 3 dnů. Úplné kontroly zvracení v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře, bylo dosaženo u 49 % pacientů (5 mg/m^2 intravenózně a 4 mg ondansetronu perorálně) a u 41 % (0,45 mg/kg intravenózně a placebo perorálně). Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl z hlediska celkového výskytu nebo povahy nežádoucích účinků.

Ve dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii (S3AB4003) u 438 pacientů ve věku 1 až 17 let byla prokázána naprostá kontrola zvracení během nejhoršího dne chemoterapie u:

73 % pacientů, když byl ondansetron podáván intravenózně v dávce 5mg/m^2 společně s 2-4 mg dexamethasonu perorálně a u 71 % pacientů, když byl ondansetron podáván jako sirup v dávce 8 mg společně s 2 až 4 mg dexamethasonu perorálně během chemoterapie. Po ukončení chemoterapie obě skupiny dostávaly dvakrát denně po dobu 2 dnů 4 mg ondansetronu. Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl z hlediska celkového výskytu nebo povahy nežádoucích účinků.

Účinnost ondansetronu u 75 dětí ve věku 6 až 48 měsíců byla zkoumána v otevřené nesrovnávací jednoramenné studii (S3A40320). Všechny děti dostaly 3 dávky 0,15 mg/kg intravenózně, 30 minut před zahájením chemoterapie a poté 4 a 8 hodin po podání první dávky. Kompletní kontroly zvracení bylo dosaženo u 56 % pacientů.

Další otevřená, neoperativní, jednoramenná studie (S3A239) zkoumala účinnost intravenózní dávky 0,15 mg/kg ondansetronu následované dvěma dávkami ondansetronu 4 mg pro děti ve věku < 12 let a 8 mg pro děti ve věku ≥ 12 let (celkový počet dětí = 28). Úplné kontroly zvracení bylo dosaženo u 42 % pacientů.

PONV
Účinnost jedné dávky ondansetronu při prevenci pooperační nevolnosti a zvracení byla sledována v randomizované, dvojitě zaslepné studii u 670 dětí ve věku 1 až 24 měsíců (post-koncepční věk ≥ 44 týdnů, hmotnost ≥ 3 kg). Zahrnutí jedinci měli podstoupit plánovanou operaci v celkové anestézii a měly status ASA ≤ III. Jednorázová dávka ondansetronu 0,1 mg/kg byla podána do pěti minut po úvodu do anestézie. Podíl pacientů, kteří prodělali alespoň jednu emetickou epizodu během 24 hodin hodnocení (ITT) byl vyšší u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, než u těch, kterým byl podáván ondansetron (28 % vs. 11 % p < 0,0001).

Byly provedeny čtyři dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie u 1 469 chlapců a dívek (ve věku od 2 do 12 let), kteří podstoupili celkovou anestézii. Pacienti byli randomizováni a obdrželi buď jednu intravenózní dávku ondansetronu (0,1 mg/kg pro pediatrické pacienty, kteří vážili 40 kg či méně, 4 mg pro pediatrické pacienty, kteří vážili více než 40 kg; počet pacientů = 735)), nebo placebo (počet pacientů = 734). Studijní lék byl podáván po dobu nejméně 30 sekund ihned před nebo po navození anestézie. Ondansetron byl mnohem více účinný než placebo při prevenci nevolnosti a zvracení. Výsledky těchto studií jsou shrnuty v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3 Prevence a léčba PONV u pediatrických pacientů – odpověď na léčbu za 24 hodin

Studie	Koncový bod	Ondansetron %	Placebo %	hodnota p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	bez nevolnosti	64	51	0,004
S3GT11	bez zvracení	60	47	0,004

CR = bez zvracení, záchrany či odstoupení ze studie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po perorálním podávání je ondansetron pasivně a kompletně vstřebán z gastrointestniálního traktu a podléhá first-pass metabolismu. Vrcholové plazmatické koncentrace přibližně 30 ng/ml je dosaženo zhruba po 1,5 hodině od podání 8 mg dávky. U dávek nad 8 mg došlo ke zvýšení systémové expozice ondansetronu s dávkou vyšší než proporcionální, to může být odrazem určitého snížení first-pass metabolismu při vyšším perorálním dávkování. Biologická dostupnost po perorálním podání je mírně zvýšena přítomností potravy, ale neovlivněna antacidy.

Po podání ondansetronu formou čípku, byla plazmatická koncentrace ondansetronu detekovatelná mezi 15 a 60 minutami po podání. Koncentrace narůstá obzvláště lineárně, dokud se nedosáhne vrcholové koncentrace 20-30 ng/ml, typicky 6 hodin po podání dávky. Plazmatická koncentrace poté klesá, ale pomaleji než je pozorováno po perorálním podání vzhledem k pokračující absorpci ondansetronu.

Studie u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné, ale klinicky nepatrné zvýšení jak perorální biologické dostupnosti (65%) a poločasu ondansetronu (5 hodin) související s věkem.

Intravenózní infuze 4mg ondansetronu podávaná po dobu 5 minut vede k vrcholové koncentraci přibližně 65 ng/ml. Po intramuskulárním podání odnansetronu je dosaženo vrcholové koncentrace přibližně 25 ng/ml během 10 minut po injekci.

Distribuce
Dispozice ondansetronu po perorálním, intramuskulárním (i.m.) a intravenózním (i.v.) podání je podobná s terminálním poločasem přibližně 3 hodiny a distribučním objemem v ustáleném stavu přibližně 140 l. Ekvivalentní systémové expozice je dosaženo po intramuskulárním a intravenózním podání ondansetronu.

Ondansetron se příliš neváže na proteiny (70-76%).

Absolutní biologická dostupnost ondansetronu z čípku je přibližně 60 % a není ovlivněna pohlavím.

Biotransformace
Ondansetron se vylučuje ze systémové cirkulace převážně jaterním metabolismem prostřednictvím četných enzymatických drah. Absence enzymu CYP2D6 (polymorfismus debrisochinu) nemá žádný vliv na farmakokinetiku ondansetronu.

Eliminace
Méně než 5 % vstřebané látky se vylučuje v nezměněné formě močí. Terminální poločas je zhruba 3 hodiny.
Při opakovaném podání ondansetronu se farmakokinetické vlastnosti ondansetronu nemění.
Poločas fáze eliminace po podání z čípku je určen rychlostí absorpce ondansetronu, ne systémovou clearance, a trvá přibližně 6 hodin. Ženy vykazují malé, klinicky nevýznamné, zvýšení poločasu v porovnání s muži.

Zvláštní skupiny pacientů
Pohlaví
Rozdíly mezi pohlavími byly prokázany při podávání ondansetronu, přičemž ženy mají větší rychlost a rozsah absorpce po perorální dávce a sníženou systémovou clearance a distribuční objem (upraveno podle hmotnosti).

Děti a dospívající (ve věku 1 měsíc až 17 let)
U pediatrických pacientů ve věku 1 až 4 měsíce (n=19), kteří podstoupili operaci, byla clearance normalizovaná na tělesnou hmotnost přibližně o 30 % pomalejší než u pacientů ve věku 5 až 24 měsíců (n=22), ale srovnatelná jako u pacientů ve věku 3 až 12 let. Poločas u pacientů ve věku 1 až 4 měsíce byl průměrně 6,7 hodiny ve srovnání s 2,9 hodinami 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 měsíce lze částečně vysvětlit vyšším procentem celkového množství vody v těle u novorozenců a kojenců a vyšším distribučním objemem ve vodě rozpustných léků jako je ondansetron.

U dětských pacientů ve věku 3 až 12 let, kteří podstoupili plánovanou operaci v celkové anestézii, byly absolutní hodnoty jak pro clearance tak distribuční objem ondansetronu sníženy ve srovnání s objemy u dospělých pacientů. Oba parametry se lineárně zvýšily s hmotností a u dětí ve věku 12 let se hodnoty blížily hodnotám mladistvých. Když byly clearance a distribuční objem normalizovány podle

tělesné hmotnosti, hodnoty pro tyto parametry byly podobné u různých věkových skupin. Použití dávkování dle hmotnosti kompenzuje změny související s věkem a je účinné při normalizaci systémové expozice u pediatrických pacientů.

Populační farmakokinetická analýza byla provedena u 428 subjektů (onkologičtí pacienti, pacienti po operaci a zdraví dobrovolníci) ve věku od 1 měsíce do 44 let po intrvenózním podání ondansetronu. Na základě této analýzy byla systémová expozice (AUC) ondansetronu po podání perorální či intravenózní dávky u dětí a dospívajících srovnatelná s dospělými pacienty, s výjimkou dětí ve věku od 1 do 4 měsíců. Objem souvisel s věkem a byl nižší u dospělých než u kojenců a dětí. Clearance souvisela s hmotností, ale ne s věkem s výjimkou kojenců ve věku od 1 do 4 měsíců. Je obtížné určit, zdali došlo k dalšímu snížení clearance související s věkem u dětí ve věku od 1 do 4 měsíců nebo jen k inherentní variabilitě v důsledku nízkého počtu subjektů posuzovaných v této věkové skupině. Jelikož pacienti mladší 6 měsíců obdrží pouze jednu dávku při léčbě PONV, nízká clearance není pravděpodobně klinicky významná.

Starší
Studie časné fáze I u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné snížení clearance a zvýšení poločasu ondansetronu v souvislosti s věkem. Nicméně, značné rozdíly mezi jedinci měly za následek překrývání ve farmakokinetických parametrech mezi mladšími (< 65 let) a staršími jedinci (≥ 65 let věku) a nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi mladšími a staršími pacienty s rakovinou zapsanými v CINV klinických studiích, které by podporovaly jiné dávkování u starších.

Na základě nedávného modelování plazmatických koncentrací ondansetronu a modelování expozice-odezva, se očekává větší účinek na QTcF u pacientů ≥ 75 let věku ve srovnání s mladými dospělými. Informace o specifickém dávkování jsou poskytovány u pacientů starších 65 let a u pacientů nad 75 let věku pro i.v. dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-60 ml/min), jsou jak systémová clearance, tak distribuční objem sníženy po intravenózním podání ondansetronu, což má za následek mírné, ale klinicky nevýznamné prodloužení eliminačního poločasu (5,4 hod.). Studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin pravidelně podstupujících hemodialýzu (studie provedeny mezi dialýzami) prokázaly, že farmakokinetika ondansetronu je po intravenózním podání téměř beze změny.

Porucha funkce jater
Po perorálním, intravenózním nebo intramuskulárním dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je systémová clearance ondansetronu výrazně snížena s prodlouženým eliminačním poločasem (15-32 hodin) a perorální biologická dostupnost se blíží 100 % v důsledku sníženého pre-systémového metabolismu. Farmakokinetika ondansetronu po podání ondansetronu ve formě čípků nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií ohledně bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu.

Ondansetron a jeho metabolity se hromadí v mléce potkanů; poměr mléko:plasma 5,2:1.

Studie na klonovaných lidských srdečních ionizačních kanálech prokázala, že ondansetron může ovlivnit srdeční repolarizaci přes blokádu draslíkových kanálů HERG.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát kyseliny citronové
dihydrát citronanu sodného
chlorid sodný
hydroxid sodný (pro úpravu pH)
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (pro úpravu pH)
voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být míšen s žádnými dalšími léčivými přípravky, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené
3 roky

Injekce
Po prvním otevření by měl být přípravek spotřebován okamžitě.

Infuze
Chemická a fyzikální stabilita doložena na 7 dní hodin při teplotě 25 °C a 2 – 8 °C s infúzními roztoky uvedenými v bodě 6.6.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky skladování "in-use" před použitím jsou na zodpovědnosti uživatele a obvykle by nemělo být překročeno 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění nebylo prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné speciální podmínky pro uchovávání.
Ampule uchovávejte v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

Opatření pro uchovávání rozředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z čirého skla / žlutohnědého skla typ I
2 ml:
Velikost balení: krabička obsahující 10 ampulek
krabička obsahující 5 ampulek.
4 ml:
Velikost balení: krabička obsahující 10 ampulek.
krabička obsahující 5 ampulek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Roztok nesmí být sterilizován v autoklávu.

Přípravek Ondansetron Accord by měl být smíchán s takovými infúzními roztoky, které jsou doporučeny.

Intravenózní infuze chloridu sodného BP 0,9 %w/v
Intravenózní infuze glukózy BP 5 %w/v
Intravenózní infuze Mannitol BP 10 %w/v
Intravenózní infuze Ringerova roztoku
Intravenózní infuze chloridu draselného 0,3 %w/v a chloridu sodného 0,9 %w/v BP
Intravenózní infuze chloridu draselného 0,3 %w/v a glukózy 5 %w/v BP

Stabilita ondansetronu injekce po rozředění dle doporučení s infúzními roztoky byla prokázána v koncentraci 0,016 mg/ml a 0,64 mg/ml.

Studie kompatibility byly provedeny v polyvinylových infúzních sáčcích s polyvinylovými injekčními sety, polyethylenovými infúzními sáčky, skleněnými lahvemi typu I a polypropylenovými injekčními stříkačkami. Ředění ondansetronu injekce v 10% roztoku mannitolu, Ringerova roztoku, 0,9% chloridu sodného a 0,3% chloridu draselného a 5% roztoku dextrózy, se ukázaly být stabilní v polyvinilových infúzních sáčcích s polyvinylovými injekčními sety, polyethylenovými infúzními sáčky, skleněnými lahvemi typu I a polypropylenovými injekčními stříkačkami.

Kompatibilita s jinými léky: Ondansetron injekce může být podávána intravenózní injekcí pomocí 0,9% roztoku chloridu sodného a 5% roztoku dextrózy při 1mg/hod, např. z infúzního vaku nebo injekční pumpou. Následující léky lze podávat vpichem prostřednictvím Y spojky k ondansetronu při koncentraci ondansetronu 16-160 mg/ml (např. 8 mg/500 ml a 8 mg/50 ml);

Cisplatina: Koncentrace až 0,48 mg/ml (např. 240 mg v 500 ml) podaná v rozmezí 1 hodiny až 8 hodin.

Karboplatina: Koncentrace v rozsahu 0,18 mg/ml až 9,9 mg/ml (např. 90 mg v 500 ml až 990 mg ve100 ml), podaná v rozmezí 10 minut až 1 hodiny.

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), podaná v rozmezí 30 minut až 1 hodiny.

Ceftazidim: Dávky v rozmezí 250 mg až 2000 mg rozpuštěného ve vodě pro injekci podle doporučení výrobce (např. 2,5 ml na 250 mg a 10 ml na 2 g ceftazidimu) a podáváné jako intravenózní injekce po dobu asi pěti minut.

Cyklofosfamid: Dávky v rozmezí 100 mg až 1 g, rozpuštěné ve vodě pro injekci, 5 ml na 100 mg cyklofosfamidu, podle doporučení výrobce a podané jako intravenózní injekce po dobu asi pěti minut.

Doxorubicin: Dávky v rozmezí 10-100 mg rozpuštěné ve vodě na injekci, 5 ml na 10 mg doxorubicinu, podle doporučení výrobce a podané jako intravenózní injekce po dobu asi 5 minut.

Dexamethason: dexametazon sodný 20 mg může být podáván v pomalé intravenózní injekci během 2-5 minut infúzním setem (Y spojkou) k infuzi 8 nebo 16 mg ondansetronu ředěného v 50-100 ml kompatibilním infúzním roztokem po dobu asi 15 minut. Kompatibilita mezi dexamethasonem sodným a ondansetronem prokázala podporu podání těchto léků stejnou cestou, což vede ke koncentraci 32 mikrogramů - 2,5 mg/ml pro dexamethason sodný a 8 mikrogramů - 0,75 mg /ml pro ondansetron.

Roztok je třeba vizuálně zkontrolovat před použitím (i po zředění). Měly by být použity pouze čiré roztoky bez nečistot.

Zředěné roztoky by měly být uchovávány tak, aby byly chráněny před světlem.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O AUTORIZACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

20/176/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 2. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 10. 2019