

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondansetron Noridem 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje dihydrát ondansetron-hydrochloridu odpovídající 2 mg ondansetronu.
Jedna 2ml ampulka obsahuje 4 mg ondansetronu.
Jedna 4ml ampulka obsahuje 8 mg ondansetronu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,313 mmol (7,2 mg) sodíku ve 2ml ampulce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,626 mmol (14,4 mg) sodíku ve 4ml ampulce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

Pediatrická populace

Ondansetron je indikován k léčbě nauzey a zvracení vyvolaných cytotoxickou chemoterapií u dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců do 17 let

Ondansetron Noridem je indikován k prevenci nebo léčbě pooperační nauzey a zvracení u dětí a dospívajících ve věku od 1 měsíce do 17 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Emetogenní potenciál onkologické léčby se liší v závislosti na dávkách a kombinacích použitých režimů chemoterapie a radioterapie. Výběr dávkovacího režimu má být určen závažností emetogenního problému.

CINV a RINV u dospělých

Rozmezí dávek ondansetronu je 8–32 mg denně a volí se podle níže uvedeného schématu.

Doporučená intravenózní nebo intramuskulární dávka ondansetronu je 8 mg podaných bezprostředně před léčbou.

Vysoce emetogenní chemoterapie

U pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií lze použít maximální počáteční dávku ondansetronu 16 mg intravenózně podávanou po dobu alespoň 15 minut. Jednorázová dávka vyšší než 16 mg nesmí být podána z důvodu zvýšení rizika prodloužení QT intervalu (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). Bylo prokázáno, že ondansetron je stejně účinný v následujících dávkách během prvních 24 hodin chemoterapie:

- Jednorázová dávka 8 mg podávaná pomalou intravenózní injekcí (po dobu nejméně 30 sekund) nebo intramuskulární injekcí bezprostředně před chemoterapií.
- Dávka 8 mg podávaná pomalou intravenózní injekcí (po dobu nejméně 30 sekund) nebo intramuskulární injekcí bezprostředně před chemoterapií, následovaná dvěma dalšími intravenózními injekcemi (podávanými po dobu nejméně 30 sekund) nebo intramuskulárními dávkami 8 mg s odstupem čtyř hodin, nebo konstantní infuzí 1 mg/h po dobu až 24 hodin.
- Maximální počáteční intravenózní dávka 16 mg naředěná v 50–100 ml chloridu sodného 0,9% w/v nebo jiné kompatibilní infuzní tekutiny (viz bod 6.6) a podávaná po dobu nejméně 15 minut bezprostředně před chemoterapií. Počáteční dávka ondansetronu může být následována dvěma dalšími 8mg intravenózními dávkami (podávanými po dobu nejméně 30 sekund) nebo intramuskulárními dávkami s odstupem čtyř hodin.

Účinnost ondansetronu při vysoce emetogenní chemoterapii lze zvýšit přidáním jednorázové intravenózní dávky 20 mg sodné soli dexamethason-fosfátu, podané před chemoterapií. Perorální léčba se doporučuje jako ochrana před opožděným nebo déle trvajícím zvracením po dobu prvních 24 hodin. Doporučená perorální dávka je 8 mg, která se užívá dvakrát denně. Výběr dávkovacího režimu má být určen podle závažnosti emetogenního potenciálu.

Pediatrická populace

CINV u dětí a dospívajících (ve věku od 6 měsíců do 17 let)

Dávku pro CINV lze vypočítat na základě tělesného povrchu (body surface area, BSA) nebo hmotnosti. Dávkování na základě tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám ve srovnání s dávkováním na základě tělesného povrchu (viz body 4.4 a 5.1).

V pediatrických klinických studiích byl ondansetron podáván intravenózní infuzí zředěnou v 25 až 50 ml chloridu sodného 0,9% w/v nebo jiné kompatibilní infuzní tekutiny (viz bod 6.6) a podáván po dobu nejméně 15 minut.

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií ohledně použití ondansetronu k léčbě nauzey a zvracení vyvolaných radioterapií u dětí.

Dávkování podle BSA

Ondansetron má být podán bezprostředně před chemoterapií v jednorázové intravenózní dávce 5 mg/m². Jednorázová intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

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

Tabulka 1: Dávkování na základě BSA pro CINV (věk 6 měsíců až 17 let)

BSA	Den 1^(a,b)	Dny 2–6^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. a 2 mg sirupu po 12 hodinách	2 mg sirupu každých 12 hodin
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. a 4 mg sirupu nebo tablet po 12 hodinách	4 mg sirupu nebo tablet každých 12 hodin

^a Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

^b Celková dávka podaná během 24 hodin nesmí překročit dávku pro dospělého, tj. 32 mg.

Dávkování podle tělesné hmotnosti

Dávkování podle tělesné hmotnosti vede k vyšším celkovým denním dávkám v porovnání s dávkováním podle BSA (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.

První den mohou být podány další dvě intravenózní dávky ve čtyřhodinových intervalech.

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

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

Tabulka 2: Dávkování podle tělesné hmotnosti pro CINV (věk 6 měsíců až 17 let)

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 sirupu každých 12 hodin
> 10 kg	Až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	4 mg sirupu nebo tablet každých 12 hodin

^a Intravenózní dávka nesmí překročit 8 mg.

^b Celková dávka podaná během 24 hodin nesmí překročit dávku pro dospělého, tj. 32 mg.

CINV a RINV u starších pacientů

U pacientů ve věku 65 až 74 let lze postupovat podle dávkovacího schématu pro dospělé. Všechny intravenózní dávky mají být naředěny v 50–100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo jiné kompatibilní infuzní tekutiny (viz bod 6.6) a podávány po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů ve věku 75 let nebo starších nemá počáteční intravenózní dávka ondansetronu přesáhnout 8 mg. Všechny intravenózní dávky mají být naředěny v 50–100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo jiné kompatibilní infuzní tekutiny (viz bod 6.6) a podávány po dobu alespoň 15 minut. Po počáteční dávce 8 mg mohou následovat dvě další intravenózní dávky po 8 mg podávané infuzí po dobu alespoň 15 minut s časovým rozstupem alespoň 4 hodiny (viz bod 5.2).

Pooperační nauzea a zvracení (PONV)

PONV u dospělých

K prevenci pooperační nauzey a zvracení se doporučuje jednorázová dávka ondansetronu 4 mg podaná intramuskulárně nebo pomalou intravenózní injekcí při úvodu do anestezie.

K léčbě prokázané pooperační nauzey a zvracení se doporučuje jednorázová dávka 4 mg podaná intramuskulárně nebo pomalou intravenózní injekcí.

Pediatrická populace

PONV u dětí a dospívajících (ve věku od 1 měsíce do 17 let)

K prevenci PONV u pediatrických pacientů, kteří podstupují chirurgický zákrok v celkové anestezii, lze podat jednorázovou dávku ondansetronu pomalou intravenózní injekcí (po dobu nejméně 30 sekund) v dávce od 0,1 mg/kg až do maximální dávky 4 mg buď před úvodem do anestezie, při něm nebo po něm.

K léčbě PONV u pediatrických pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok v celkové anestezii, lze podat jednorázovou dávku ondansetronu pomalou intravenózní injekcí (po dobu nejméně 30 sekund) v dávce od 0,1 mg/kg až do maximální dávky 4 mg.

Starší pacienti

S podáváním ondansetronu k prevenci a léčbě PONV u starších pacientů jsou omezené zkušenosti, nicméně ondansetron je u pacientů starších 65 let podstupujících chemoterapii dobře tolerován.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Není vyžadována úprava denní dávky, frekvence dávkování nebo cesty podáváníí.

Pacienti s poruchou funkce jater

Clearance ondansetronu je významně snížena a sérový poločas je značně prodloužen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U takových pacientů nemá být překročena celková denní dávka 8 mg intravenózně nebo perorálně.

Pacienti s poruchou metabolismu sparteinu/debrisočinu

Poločas eliminace ondansetronu není změněn u osob klasifikovaných jako pomalí metabolizátoři sparteinu a debrisočinu. V důsledku toho se u těchto pacientů opakovaným dávkováním dosáhne takových hladin expozice léku, které se neliší od těch u běžné populace. Nevyžaduje se žádná úprava denní dávky nebo frekvence dávkování.

4.3 Kontraindikace

Na základě hlášení o výrazné hypotenzi a ztrátě vědomí při podávání ondansetronu s apomorfin-hydrochloridem je současné podávání s apomorfinem kontraindikováno (viz bod 4.5).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u pacientů, u nichž se projevila hypersenzitivita na jiné selektivní antagonisty 5-HT₃ receptorů. Respirační příhody mají být léčeny symptomaticky a lékaři jim mají věnovat zvláštní pozornost coby prodromům hypersenzitivních reakcí.

Ondansetron prodlužuje QT interval v závislosti na dávce (viz bod 5.1). Kromě toho byly po uvedení na trh u pacientů užívajících ondansetron hlášeny případy Torsade de Pointes. Ondansetron nesmí být podáván pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. Ondansetron má být podáván s opatrností pacientům, u kterých se vyskytuje nebo se může rozvinout prodloužení QTc, včetně pacientů s elektrolytovými abnormalitami, kongestivním srdečním selháním, bradyarytmiemi, poruchami vedení a pacientů užívajících antiarytmika nebo beta-adrenergní blokátory nebo jiné léčivé přípravky, které vedou k prodloužení QT intervalu nebo elektrolytovým abnormalitám.

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

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 souběžná léčba ondansetronem a jinými serotoninergními léčivými přípravky klinicky odůvodněná, doporučuje se pečlivé pozorování pacienta.

Vzhledem k tomu, že je známo, že ondansetron prodlužuje dobu pasáže tlustým střevem, mají být pacienti se známkami subakutní střevní obstrukce po podání sledováni.

U pacientů s adenotonsilární operací může ondansetron podaný k prevenci nauzey a zvracení maskovat okultní krvácení. Proto mají být takoví pacienti po podání ondansetronu pečlivě sledováni.

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

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti, kterým je podáván ondansetron spolu s hepatotoxicky působícími chemoterapeutiky, mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k poškození funkce jater.

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií

Při výpočtu dávky v mg/kg tělesné hmotnosti a podání tří dávek ve čtyřhodinových intervalech bude celková denní dávka vyšší, než pokud se podá jednorázová dávka 5 mg/m² s následným perorálním podáním. 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

Neexistuje žádný důkaz o tom, že by ondansetron indukoval nebo inhiboval metabolismus jiných léků, které se běžně společně s ním podávají. Specifické studie prokázaly, 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 metabolických enzymů schopných metabolizovat ondansetron je inhibice nebo snížená aktivita jednoho enzymu (např. genetický deficit CYP2D6) obvykle kompenzována jinými enzymy a vede tedy k malé nebo nevýznamné změně v celkové clearance ondansetronu nebo v požadavku na dávku.

Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při současném podávání ondansetronu s léčivými přípravky, které prodlužují QT interval (včetně některých cytotoxických látek) a/nebo způsobují elektrolytové abnormality (viz bod 4.4).

Použití ondansetronu s léky prodlužujícími QT interval může mít za následek další prodloužení QT intervalu. Současné podávání ondansetronu s kardiotoxickými léky (např. antracyklíny, jako je doxorubicin, daunorubicin nebo trastuzumab), antibiotiky (např. erythromycin), antimykotiky (např. ketokonazol), antiarytmiky (např. amiodaron) a beta-blokátory (např. atenolol nebo timolol) může zvýšit riziko arytmií (viz bod 4.4).

Serotonergní léčivé přípravky (např. SSRI a SNRI)

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy popisující pacienty se serotoninovým syndromem (včetně změny duševního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit) po současném použití ondansetronu a jiných serotonergních 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 perorální podání zvýšena a koncentrace ondansetronu v krvi snížena.

Tramadol

Údaje z malých klinických studií naznačují, že ondansetron může snižovat analgetický účinek tramadolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit 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 užívání ondansetronu v prvním trimestru spojováno se zvýšeným rizikem rozštěpů 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 během prvního trimestru těhotenství nemá podávat.

Těhotenský test

Před zahájením léčby ondansetronem má být u žen ve fertilním věku vyloučeno těhotenství.

Kojení

Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování ondansetronu/metabolitů do lidského mateřského mléka nebo o účincích ondansetronu na produkci mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování ondansetronu/metabolitů do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojené děti nelze vyloučit. Ondansetron nemá být podáván v období kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o účincích ondansetronu na lidskou plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ondansetron nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a 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 seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu jsou uvedeny níže. Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí příhody byly obecně stanoveny na základě údajů z klinických studií. Incidence u placebo 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 profily pozorovanými 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 extrapyramidových reakcí jako jsou dystonické reakce, okulogyrické krize a dyskinese) ⁽¹⁾ .
Vzácné:	Závrať při rychlém i.v. podání.
Poruchy oka	
Vzácné:	Přechodné poruchy zraku (např. rozmazané vidění) převážně během rychlého i.v. podání.
Velmi vzácné:	Přechodné poruchy zraku převážně během i.v. podání. ⁽²⁾
Srdeční poruchy	

Méně časté:	Arytmie, bolest na hrudi s depresí ST segmentu nebo bez ní, bradykardie.
Vzácné:	Prodloužení intervalu QTc (včetně Torsade de Pointes).
Není známo:	Ischemie myokardu (viz bod 4.4).
Cévní poruchy	
Časté:	Návaly horka nebo 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 hodnot jaterních testů ⁽³⁾ .
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi vzácné:	Toxická kožní erupce, včetně toxické epidermální nekrolýzy.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	Lokální reakce v místě vpichu i.v. injekce.

¹ Pozorovány bez známek trvalých klinických následků.

² Většina nahlášených případů slepoty odezněla do 20 minut. Většina pacientů dostávala chemoterapeutika včetně cisplatin. Některé případy přechodné slepoty byly označeny jako kortikálního původu.

³ Tyto případy byly často pozorovány u pacientů podstupujících chemoterapii 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Zkušenosti s předávkováním ondansetronem jsou omezené. Ve většině případů byly příznaky podobné těm, které již byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali doporučené dávky (viz bod 4.8). Mezi hlášené projevy patří poruchy vidění, těžká 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.

Pediatrická populace

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

Léčba

Vůči ondansetronu neexistuje žádné specifické antidotum, z toho důvodu musí být ve všech případech podezření na předávkování poskytnuta dle potřeby symptomatická a podpůrná léčba.

Další postup má následovat podle klinických indikací nebo podle doporučení národního toxikologického střediska, pokud je k dispozici.

Použití kořene hlavěnky k léčbě předávkování ondansetronem není doporučeno, protože pacienti pravděpodobně nebudou reagovat v důsledku antiemetického účinku samotného ondansetronu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Ondansetron je účinný, vysoce selektivní antagonist 5HT₃ receptorů. Přesný způsob účinku působícího proti nauze a zvracení není dosud známý. Chemoterapeutika a radioterapie mohou způsobit uvolnění 5HT v tenkém střevě a vyvolat tak dávicí reflex aktivací vagových aferentních drah prostřednictvím 5HT₃ receptorů. Ondansetron blokuje iniciaci tohoto reflexu. Aktivace vagových aferentních drah může rovněž uvolnit 5HT v oblasti area postrema, která se nachází na spodině dolní části čtvrté komory, a to může podpořit zvracení prostřednictvím centrálního mechanismu. Účinek ondansetronu na řízení nauzey a zvracení způsobeného cytotoxickou chemoterapií a radioterapií je tak pravděpodobně v důsledku antagonismu receptorů 5HT₃ v neuronech, které se nachází jak v periferním, tak v centrálním nervovém systému. Mechanismy účinku při pooperační nauze a zvracení nejsou známy, ale mohou být společně s nauzeou a zvracením vyvolaným cytotoxicitou. Ondansetron neovlivňuje plazmatické koncentrace prolaktinu.

Prodloužení QT intervalu

Účinek ondansetronu na QTc interval byl hodnocen v rámci dvojité zaslepené, randomizované, placebem a pozitivně (moxifloxacinem) kontrolované studii se zkříženým uspořádáním u 58 zdravých dospělých mužů 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 (horní hranice 90% CI) v QTcF intervalu proti placebo po korekci výchozího stavu 19,6 (21,5) msec. Při nejnižší testované dávce 8 mg byl průměrný maximální rozdíl (horní hranice 90% CI) v QTcF intervalu proti placebo po korekci výchozího stavu 5,8 (7,8) msec. V této studii nebyly naměřeny hodnoty QTcF větší než 480 msec a prodloužení QTcF nebylo větší než 60 msec. Nebyly pozorovány signifikantní změny PR a QRS intervalu na EKG.

Pediatrická populace

Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií

Účinnost ondansetronu při kontrole zvracení a nauzey vyvolaných chemoterapií nádorových onemocnění byla hodnocena ve dvojité zaslepené, randomizované studii u 415 pacientů ve věku 1 až 18 let (S3AB3006). Během chemoterapie dostávali pacienti buď ondansetron 5 mg/m² intravenózně a ondansetron 4 mg perorálně po 8 až 12 hodinách nebo ondansetron 0,45 mg/kg intravenózně a placebo perorálně po 8 až 12 hodinách. Po chemoterapii obdržely obě skupiny 4 mg sirupu s ondansetronem dvakrát denně po dobu 3 dnů. Úplné kontroly zvracení bylo v den, kdy byla chemoterapie snášena nejhůře, dosaženo u 49 % pacientů (5 mg/m² intravenózně a ondansetron 4 mg perorálně) a u 41 % pacientů (0,45 mg/kg intravenózně a placebo perorálně). Mezi oběma léčebnými skupinami nebyl zjištěn 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 úplná kontrola zvracení během dne, 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 dostávaly obě skupiny 4 mg ondansetronu ve formě sirupu dvakrát denně po dobu 2 dnů. Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl z hlediska celkového výskytu nebo povahy nežádoucích účinků.

Účinnost ondansetronu u 75 dětí ve věku 6 až 48 měsíců byla hodnocena v otevřené, nesrovnávací studii s jednou větví (S3A40320). Všechny děti dostaly tři dávky 0,15 mg/kg ondansetronu intravenózně, podané 30 minut před zahájením chemoterapie a poté 4 a 8 hodin po první dávce. Úplné kontroly zvracení bylo dosaženo u 56 % pacientů.

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

Pooperační nauzea a zvracení

Účinnost jednorázové dávky ondansetronu k prevenci pooperační nauzey a zvracení byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 670 dětí ve věku 1 až 24 měsíců (postkoncepční věk ≥ 44 týdnů, hmotnost ≥ 3 kg). Pacienti zahrnutí do studie měli podstoupit plánovanou operaci v celkové anestezii a měli status ASA ≤ III. Jednorázová dávka ondansetronu 0,1 mg/kg byla podána do pěti minut po úvodu do anestezie. 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 2 až 12 let), kteří podstoupili celkovou anestezii. Pacienti byli randomizováni a obdrželi buď jednu intravenózní dávku ondansetronu (0,1 mg/kg pro pediatrické pacienty s hmotností 40 kg nebo méně, 4 mg pro pediatrické pacienty s hmotností více než 40 kg; počet pacientů = 735), nebo placebo (počet pacientů = 734). Studijní lék byl podáván po dobu nejméně 30 sekund bezprostředně před nebo po navození anestezie. Ondansetron byl signifikantně účinnější než placebo při prevenci nauzey a zvracení. Výsledky těchto studií jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Prevence a léčba pooperační nauzey a zvracení u pediatrických pacientů - odpověď na léčbu za 24 hodin

Studie	Cílový parametr	Ondansetron (%)	Placebo (%)	Hodnota p
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 = bez zvracení, bez nutnosti "záchranné terapie" nebo přerušení léčby

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dostupnost ondansetronu po perorálním, intramuskulárním nebo intravenózním podání u dospělých je podobná terminálnímu poločasu eliminace přibližně 3 hodiny a distribučnímu objemu v ustáleném stavu přibližně 140 l. Po intramuskulárním a intravenózním podání ondansetronu je dosaženo ekvivalentní systémové expozice.

Ondansetron nevykazuje vysoký stupeň vazby na bílkoviny (70–76 %). Ondansetron je ze systémového oběhu odstraňován převážně metabolismem v játrech za pomoci mnoha enzymatických cest. Méně než 5 % absorbované dávky je vyloučeno v nezměněné podobě močí. Absence enzymu CYP2D6 (debrisochinový polymorfismus) nemá žádný vliv na farmakokinetiku ondansetronu. Farmakokinetické vlastnosti ondansetronu se po opakovaném podávání nemění. Studie u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné, ale klinicky nevýznamné zvýšení perorální biologické dostupnosti i poločasu ondansetronu v závislosti na věku.

Rozdíly mezi pohlavími se projevily v distribuci ondansetronu, přičemž u žen byla rychlost a rozsah absorpce po perorální dávce vyšší a systémová clearance a distribuční objem nižší (upraveno podle hmotnosti).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku 1 až 4 měsíce (n = 19), kteří podstoupili chirurgický zákrok, byla clearance normalizována na tělesnou hmotnost přibližně o 30 % nižší 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 uváděn 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 tekutin v těle u novorozenců a kojených dětí a větším distribučním objemem ve vodě rozpustných léků jako je ondansetron.

U pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 let, kteří podstoupili 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 dosahovaly hodnot jako u mladých dospělých. Když byly clearance a distribuční objem normalizovány podle tělesné hmotnosti, hodnoty pro tyto parametry byly podobné u různých věkových skupin populace. Použití dávkování dle 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 subjektů (u onkologických pacientů, pacientů po operaci 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 jako u dospělých, 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, ale nikoli s věkem s výjimkou kojenců ve věku 1 až 4 měsíců. Je obtížné určit, zdali došlo k dalšímu snížení clearance v souvislosti s věkem u kojenců ve věku 1 až 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 populace

Studie časně fáze I u zdravých starších dobrovolníků prokázaly mírné snížení clearance a zvýšení poločasu ondansetronu v souvislosti s věkem. Nicméně, značná variabilita 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 karcinomy zařazenými do CINV klinických studií, které by podporovaly odlišné dávkování u starších pacientů.

Na základě novějšího 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 uvedeny pro pacienty starší 65 let a pacienty starší 75 let pro intravenózní podávání (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–60 ml/min) jsou systémová clearance i distribuční objem sniženy, což vede k mírnému, ale klinicky nevýznamnému prodloužení poločasu eliminace (5,4 hodiny). Studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří podstupovali pravidelnou hemodialýzu (studováno mezi dialýzami), prokázala prakticky nezměněnou farmakokinetiku ondansetronu.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je systémová clearance ondansetronu výrazně snížena s prodlouženým eliminačním poločasem (15 až 32 hodin) a perorální biologická dostupnost se blíží 100 % v důsledku sníženého presystémového metabolismu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na klonovaných lidských srdečních iontových kanálech ukázala, že ondansetron má v klinicky relevantních koncentracích potenciál ovlivnit srdeční repolarizaci prostřednictvím blokády hERG draslíkových kanálů. Prodloužení QT závislé na dávce bylo pozorováno v podrobné studii QT u lidských dobrovolníků (viz bod 5.1). Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků dostávala březí zvířata v období organogeneze perorální dávku ondansetronu až 15 mg/kg/den, resp. 30 mg/kg/den. S výjimkou mírného snížení přírůstku mateřské tělesné hmotnosti u králíků nebyly zjištěny žádné významné účinky ondansetronu na matky, ani na vývoj potomků. Při dávkách 15 mg/kg/den u potkanů a 30 mg/kg/den u králíků byla dávka matkám přibližně 6násobkem, resp. 24násobkem maximální doporučené perorální dávky pro člověka 24 mg/den, vztaženo na plochu povrchu těla. Ve prenatalních a postnatalních studiích vývojové toxicity dostávaly březí samice potkanů ondansetron v perorálních dávkách až 15 mg/kg/den od 17. dne březosti až do 21. dne vrhu. Až na mírné snížení přírůstku tělesné hmotnosti matek nebyly pozorovány žádné účinky na březí samice potkanů a prenatalní a postnatalní vývoj jejich potomků včetně reprodukční výkonnosti párované generace F1. Při dávce 15 mg/kg/den byla u matek potkanů dávka přibližně 6násobkem maximální doporučené perorální dávky pro člověka 24 mg/den na základě plochy povrchu těla.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Ondansetron Noridem nesmí být podáván ve stejné stříkačce nebo infuzi s jinými léky. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Skleněné ampulky: 3 roky
Plastové ampulky zabalené v jednotlivých blistrech z hliníkové fólie: 3 roky
Plastové ampulky zabalené v ochranném sáčku: 3 roky
Spotřebujte do 4 měsíců od otevření ochranného sáčku.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při uchování při teplotě 25 °C a 36 hodin při uchování v chladničce (2–8 °C). Roztoky přípravku Ondansetron Noridem jsou stabilní v kompatibilních intravenózních infuzních tekutinách za normálních světelných podmínek v místnosti nebo na denním světle po dobu nejméně 24 hodin, proto během infuze není vyžadována ochrana před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření nebo ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchování po naředění před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání nařazeného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2ml nebo 4ml polypropylenové ampulky se zataveným uzávěrem s odnímatelným víčkem nebo ampulky z čirého skla typ I (Ph. Eur.)

Plastové ampulky jsou baleny do jednotlivých blistrů z hliníkové fólie a vloženy do krabiček. Alternativně jsou plastové ampulky balené v páscích po 5 uvnitř ochraného sáčku a vloženy do krabiček. Skleněné ampulky jsou baleny v plastových pouzdrech uvnitř krabiček.

K dispozici jsou balení po 5 skleněných ampulkách nebo po 5, 10 a 50 plastových ampulkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ondansetron nemá být sterilizován v autoklávu.

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

Kompatibilita s intravenózními tekutinami

Ondansetron Noridem se smí mísit pouze s doporučenými infuzními roztoky.

Ředící roztok	Výsledná koncentrace ondansetronu
Infuzní roztok chloridu sodného 0,9%w/v	0,16 mg/ml
Infuzní roztok glukózy 5%w/v	0,16 mg/ml
Infuzní roztok manitolu 10%w/v	0,16 mg/ml
Ringerův infuzní roztok	0,16 mg/ml
Infuzní roztok chloridu draselného 0,3%w/v a chloridu sodného 0,9%w/v	0,16 mg/ml
Infuzní roztok chloridu draselného 0,3%w/v a glukózy 5 %w/v	0,16 mg/ml

V souladu se správnou farmaceutickou praxí se má ředění roztoků ondansetronu v intravenózních tekutinách provádět v době infuze. Bylo však prokázáno, že při ředění ondansetronu v polyethylenových lahvích s uvedenými intravenózními infuzními tekutinami zůstávají roztoky stabilní po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (25±2 °C) nebo po dobu 36 hodin v chladničce (2–8 °C).

Kompatibilita s jinými léčivými přípravky

Ondansetron lze podávat intravenózní infuzí v dávce 1 mg/hodinu např. z infuzního vaku nebo injekční pumpou. Následující léčivé přípravky lze podávat prostřednictvím Y spojky infuzního setu ondansetronu při koncentraci ondansetronu 16 až 160 mikrogramů/ml (např. 8 mg/500 ml, resp. 8 mg/50 ml):

Cisplatina

Koncentrace až 0,48 mg/ml (např. 240 mg v 500 ml) podaná v rozmezí jedné až osmi hodin.

5-fluoruracil

Koncentrace až 0,8 mg/ml (např. 2,4 g ve 3 litrech nebo 400 mg v 500 ml) podaná rychlostí nejméně 20 ml za hodinu (480 ml za 24 hodin). Vyšší koncentrace 5-fluoruracilu mohou způsobit vysrážení ondansetronu. Infuze s 5-fluoruracilem může kromě jiných pomocných látek, u nichž byla prokázána kompatibilita, obsahovat až 0,045 %w/v chloridu hořečnatého

Karboplatina

Koncentrace v rozmezí 0,18 mg/ml až 9,9 mg/ml (např. 90 mg v 500 ml až 990 mg ve 100 ml), podaná v průběhu deseti minut až jedné hodiny.

Etoposid

Koncentrace v rozmezí 0,14 mg/ml až 0,25 mg/ml (např. 70 mg v 500 ml až 250 mg v 1 litru), podaná v průběhu třiceti minut až jedné hodiny.

Ceftazidim

Dávky v rozmezí 250 mg až 2 000 mg rekonstituované vodou pro injekci podle doporučení výrobce (např. 2,5 ml na 250 mg a 10 ml na 2 g ceftazidimu) a podané jako intravenózní bolusová injekce po dobu přibližně pěti minut.

Cyklofosfamid

Dávky v rozmezí 100 mg až 1 g, rekonstituované vodou pro injekci, 5 ml na 100 mg cyklofosfamidu, podle doporučení výrobce a podané jako intravenózní bolusová injekce po dobu přibližně pěti minut.

Doxorubicin

Dávky v rozmezí 10–100 mg rekonstituované vodou pro injekci, 5 ml na 10 mg doxorubicinu, podle doporučení výrobce a podané jako intravenózní bolusová injekce po dobu přibližně 5 minut.

Dexamethason

Sodnou sůl dexamethason-fosfátu 20 mg lze podávat jako pomalou intravenózní injekci během 2–5 minut prostřednictvím Y spojky infuzního setu, který poskytuje 8 nebo 16 mg ondansetronu zředěného v 50–100 ml následujících infuzních tekutin:

- Chlorid sodný 0,9% w/v
- Glukóza 5% w/v
- Chlorid sodný 0,9% w/v a infuzní roztok glukózy 5% w/v

po dobu přibližně 15 minut.

Kompatibilita mezi sodnou solí dexamethason-fosfátu a ondansetronem byla prokázána při podávání těchto léčivých přípravků stejnou dávkovací soupravou, což vedlo ke koncentracím v rozmezí 32 mikrogramů–2,5 mg/ml pro sodnou sůl dexamethason-fosfátu a 8 mikrogramů–1 mg/ml pro ondansetron.

Ondansetron nemá být podáván ve stejné infuzní stříkačce jako jakýkoli jiný léčivý přípravek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

20/495/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. 10. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 10. 2025