

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Novetron 8 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Novetron 8 mg dispergovatelné tablety

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje ondansetronum 8 mg.

Pomocné látky: 1 dispergovatelná tableta obsahuje 2 mg aspartamu a 112 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Novetron 8 mg dispergovatelné tablety jsou bílé kulaté tablety s plochými zkosenými hranami bez půlící rýhy či vyražených znaků.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Novetron 8 mg dispergovatelné tablety je indikován u dospělých k léčbě nauzey a zvracení při chemoterapii a radioterapii a k prevenci pooperační nauzey a zvracení.

4.2 Dávkování a způsob podání

K perorálnímu podání. (Položte tabletu na špičku jazyka. Velice rychle se rozpustí, potom spolkněte).

Před použitím každou jednotlivou tabletu přípravku Novetron 8 mg dispergovatelné tablety v místě perforace oddělte. Tabletou opatrně vyjměte. Neprotlačujte tabletu přes fólii.

Chemoterapie a radioterapie:

Dospělí

Vysoce emetogenní chemoterapie, např. cisplatinou:

V den chemoterapie dle závažnosti terapeutických potřeb:

bud'to

bezprostředně před chemoterapií 8 mg ondansetronu pomalou intravenózní injekcí, případně infuzí po dobu 15 minut. Poté pokračovat formou kontinuální infuze v množství 1 mg/hod po

dobu až 24 hodin nebo podáváním 2 dalších dávek 8 mg ondansetronu vždy v odstupu 2-4 hodin buďto formou pomalé intravenózní injekce nebo 15-minutové krátkodobé infuze,

nebo

bezprostředně před chemoterapií infuze ondansetronu v dávce vyšší než 8 mg nejvýše však 32 mg zředěného 50-100 ml fyziologického roztoku nebo jiného kompatibilního roztoku po dobu nejméně 15 minut,

nebo

bezprostředně před chemoterapií pomalá intravenózní injekce 8 mg ondansetronu.

Antiemetický účinek ondansetronu lze při vysoce emetogenní chemoterapii zvýšit jednorázovou intravenózní dávkou 20 mg dexametazon-fosforečnanu sodného před začátkem chemoterapie.

Léčba by měla pokračovat podáváním 8 mg ondansetronu perorálně každých 12 hodin (ráno a večer) až po dobu 5 dnů po léčebné kúře.

Středně emetogenní chemoterapie, např. cyklofosfamidem, doxorubicinem, karboplatinou:

bezprostředně před podáním chemoterapie 8 mg ondansetronu pomalou intravenózní injekcí, případně infuzí po dobu 15 minut,

nebo

1-2 hodiny před chemoterapií podat perorálně 8 mg ondansetronu.

Léčba by měla pokračovat podáváním 8 mg ondansetronu perorálně každých 12 hodin (ráno a večer) až po dobu 5 dnů po léčebné kúře.

Nevolnost a zvracení vyvolané radioterapií:

Podáváme 8 mg ondansetronu perorálně každých 12 hodin (ráno a večer). První dávka by měla být brána 1-2 hodiny před ozařováním. Doba léčby se řídí délkou prováděné radioterapie.

Starší pacienti

Pacienti ve věku nad 65 let ondansetron dobře snášejí a nevyžaduje se žádná změna dávkování, četnosti dávek nebo způsobu podávání.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů se středně až silně porušenou funkcí jater by neměla být překročena celková denní dávka 8 mg ondansetronu (perorálně nebo intravenózně), protože clearance je signifikantně snižena a sérový poločas signifikantně prodloužen.

Pacienti s poruchou spartein / debrisoquinového metabolismu

Biologický poločas ondansetronu u osob s nedostatečným spartein / debrisoquinovým metabolismem se nemění. V důsledku toho u takových pacientů opakované dávky vytvoří hladiny léčivého přípravku, které se nebudou lišit od hladin léčivého přípravku u ostatních pacientů. Při výzkumu u pacientů s prokázaným omezením spartein / debrisoquinového

metabolismu nebyly zjištěny změny eliminačního poločasu ondansetronu. U takových pacientů proto není při opakovaném podávání nutno očekávat, že by hladiny látky byly jiné než u normální populace.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Není nutno dávku upravovat.

Pooperační nevolnost a zvracení

Dospělí

Prevence:

16 mg ondansetronu perorálně 1 hodinu před celkovou anestézií nebo 4 mg ondansetronu jako jednotlivá dávka pomalou intravenózní injekcí v úvodu celkové anestezie.

Terapie:

4 mg ondansetronu jako jednotlivá dávka pomalou intravenózní injekcí.

Starší pacienti

Zkušenosti s ondansetronem v prevenci a terapii pooperační nevolnosti a zvracení u starších pacientů jsou omezené. Pacienti ve věku nad 65 let, kteří prodělali chemoterapii, ondansetron dobře snášeli.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů se středně až silně porušenou funkcí jater by neměla být překročena celková denní dávka 8 mg ondansetronu (perorálně nebo intravenózně), protože clearance je signifikantně snižena a sérový poločas signifikantně prodloužený.

Pacienti s poruchou spartein / debrisoquinového metabolismu

Biologický poločas ondansetronu u osob s nedostatečným spartein / debrisoquinovým metabolismem se nemění. V důsledku toho u takových pacientů opakované dávky vytvoří hladiny léčivého přípravku, které se nebudou lišit od hladin léčivého přípravku u ostatních pacientů.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Není nutno dávku upravovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku ondansetron nebo na jiné selektivní antagonisty 5-HT₃ receptoru (např. granisetron nebo dolasetron) nebo na kteroukoli z pomocných látek přípravku Novetron 8 mg dispergovatelné tablety.

Podávání přípravku Novetron 8 mg dispergovatelné tablety dětem je kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly zaznamenány reakce přecitlivělosti u pacientů, u kterých se již projevila přecitlivělost na ostatní antagonisty selektivního receptoru 5-HT₃. Respirační obtíže by měly být léčeny symptomaticky a lékaři by jim měli věnovat zvláštní pozornost jako jednomu z možných

prekurzorů hypersenzitivní reakce. Pacienti, kteří pozorují první známky kožní reakce nebo jiné známky přecitlivělosti, by měli přípravek vysadit a vyhledat svého ošetřujícího lékaře.

Po podání ondansetronu (zejména v injekční formě) byly velmi vzácně zaznamenány přechodné změny EKG včetně prodloužení QT intervalu. Užití ondansetronu u pacientů s prodlouženým QT intervalem může způsobit další prodloužení QT intervalu.

Ondansetron je známý tím, že zpomaluje pasáž tlustým střevem. Pacienti se známkami subakutní intestinální obstrukce by měli být po aplikaci léčivého přípravku sledováni.

U pacientů, kteří se podrobují adenotonsilárnímu chirurgickému zákroku, může prevence nauzey a zvracení při užívání ondansetronu maskovat okultní krvácení. Proto by takoví pacienti měli být po užívání ondansetronu pečlivě sledováni.

Přípravek Novetron 8 mg dispergovatelné tablety obsahuje aspartam jako zdroj fenylalaninu, který může být škodlivý u pacientů s fenylketonurií.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Speciální výzkum ukázal, že u ondansetronu nedochází k interakcím s alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanilem, propofolem a thiopentalem.

Phenytoin, karbamazepin a rifampicin

U pacientů léčených přípravky, které vyvolávají enzymatickou aktivitu CYP3A4 (tj. phenytoin, karbamazepin a rifampicin), byla zvýšená orální clearance ondansetronu a snížena jeho koncentrace v krvi.

Tramadol

Data z menších studií prokazují, že ondansetron může snižovat analgetický účinek tramadolu.

Použití ondansetronu současně s léky prodlužujícími QT interval, může mít za následek další prodloužení QT intervalu (viz oddíl 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Současné užívání ondansetronu a některých léčiv užívaných při problémech se srdcem (např. antiarytmika, betablokátory) nebo ostatních léčiv ovlivňujících vedení vzruchu v srdci (např. anestetika) může účinek na vedení vzruchu v srdci zesílit a vést k arytmiím (poruše srdečního rytmu). Současné užívání ondansetronu s kardiotoxickými léky (např. antracykliny) může zvýšit riziko arytmií.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost podávání ondansetronu v období těhotenství nebyla prokázána. Výsledky studií na zvířatech neprokázaly přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na vznik a vývoj embryonálních nebo fetálních odchylek, na průběh gestace ani na perinatální a postnatální vývoj. Vzhledem k tomu, že výsledky experimentálních studií není možné vždy srovnávat s

odpovědí lidského organismu, užití ondansetronu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Studie na zvířatech ukázaly, že ondansetron přechází do mateřského mléka. Proto se doporučuje, aby ženy po dobu léčby ondansetronem nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ondansetron nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Srdeční poruchy

Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Arytmie, bolest na hrudi s projevem deprese ST úseku nebo bez něj, hypotenze a bradykardie.

Poruchy nervového systému

Velmi časté ($\geq 1/10$): Bolest hlavy.

Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Záchvaty, byly hlášeny případy poruchy motoriky připomínající mimovolné pohyby jako extrapyramidové reakce, např. dystonické reakce, okulogyrické krize, dyskineze bez průkazných klinických následků.

Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Závratě při rychlém intravenózním podání ondansetronu.

Gastrointestinální poruchy

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): O ondansetronu je známo, že zpomaluje pasáž tlustým střevem a může u některých pacientů způsobovat zácpu. Pacienti s příznaky subakutní střevní obstrukce by měli být sledováni.

Poruchy imunitního systému

Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Okamžité hypersenzitivní reakce, někdy závažné včetně anafylaktického šoku. Anafylaxe může být životu nebezpečná.

Hypersenzitivní reakce byly pozorovány také u pacientů, kteří byli citliví k ostatním selektivním antagonistům 5-HT₃.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Asymptomatická zvýšení hodnot jaterních testů. Toto zvýšení hodnot jaterních testů bylo pozorováno běžně u pacientů, kteří při chemoterapii dostávali cispaltinu.

Oční poruchy

Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Přechodné poruchy vidění (např. zastřené vidění) převážně během intravenózního podávání.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Přechodná slepota převážně během intravenózního podávání.

Většina ohlášených případů slepoty se upravila během 20 minut. Většina pacientů se podrobila chemoterapii, která obsahovala cisplatinu. Některé případy přechodné slepoty byly hlášeny původně jako případy kortikálního původu.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Reakce v místě podání intravenózní injekce. Pocity návalů horka do hlavy se zarudnutím v obličeji.

Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Škytavka.

4.9 Předávkování

S předávkováním ondansetronem jsou omezené zkušenosti. Ve většině případů byly příznaky předávkování podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při užívání doporučených dávek (viz oddíl 4.8. Nežádoucí účinky). Projevy, které byly hlášeny, zahrnují poruchy vidění, úpornou zácpu, hypotenzi a vazovagální příhody s přechodným druhým stupněm AV bloku.

U ondansetronu neexistuje žádné specifické antidotum, a proto by se měla ve všech případech, kdy je podezření na předávkování, provádět jako nejvhodnější symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Antiemetika, Antagonisté 5-HT₃ receptorů

ATC kód: A04AA01

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

Přesný mechanismus účinku ondansetronu na ovlivnění nevolnosti a zvracení není znám. Chemoterapeutika a radioterapie mohou způsobit uvolňování 5-HT v tenkém střevě a aktivací vagálních aferentních drah přes 5-HT₃ receptory je vyvolán zvrací reflex. Aktivace vagálních drah také může způsobit uvolnění 5-HT v area postrema na spodině čtvrté komory, což může také vyvolat zvracení působením na centrální nervový systém. Ondansentron antagonizuje 5-HT₃ receptory a tlumí biochemicko-farmakologickou kaskádu reakcí způsobujících zvracení.

U účastníků farmako-psychologické studie nevykazoval ondansentron žádné sedativní účinky.

Ondasentron nemění plazmatické koncentrace prolaktinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ondansentron se po perorálním podání ze zažívacího traktu pasivně a úplně vstřebává. Po podání perorální dávky 8 mg dosahuje maximální plazmatické koncentrace 30 ng/ml po 1,5 hod. Biologická dostupnost ondansetronu po perorální dávce je přibližně 60 %. Farmakokinetika ondansetronu po perorálním nebo intravenózním podání je podobná, s koncovým eliminačním poločasem přibližně 3 hodiny a distribučním objemem v ustáleném stavu přibližně 140 litrů. Mezi plazmatickými hladinami a antiemetickým účinkem nebyla zjištěna přímá korelace. Vazba na plazmatické proteiny činí 70-76 %. Ze systémového oběhu je ondansentron eliminován hlavně různými enzymatickými cestami v játrech. Méně než 5 % resorbované dávky se v nezměněné formě vylučuje močí.

Studie provedené u zdravých starších dobrovolníků ukázaly mírné z výšení spojené s věkem jak u biologické dostupnosti (65%), tak u poločasu eliminace (5 hodin).

Ondasentron je metabolizován několika jaterními enzymy cytochromu P 450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Vzhledem k četnosti enzymů schopných metabolizovat ondansentron je

inhibice nebo snížená aktivita jednoho enzymu (např. genetický nedostatek CYP2D6) kompenzována ostatními enzymy a výsledkem by měla být pouze malá nebo žádná významná změna celkové clearance ondasetronu a jeho požadované dávky.

Ve studii pacientů se silně porušenou funkcí jater byla celková clearance zřetelně nižší, což se po perorálním podání na základě snížené biotransformace při prvním průchodu játry (first-pass effect) odrazilo v prodlouženém poločase (15-32 hodin) a biologické dostupnosti téměř 100 %.

U pacientů s poškozením ledvin (clearance kreatininu 15-60 ml/min) je jak celková clearance, tak i distribuční objem snížen po i.v. podání ondasetronu, z čehož vyplývá malé, avšak klinicky nevýznamné zvýšení poločasu eliminace (5,4 hod.). Studie u pacientů se závažným poškozením ledvin, kteří vyžadovali pravidelnou dialýzu (sledováno mezi dialýzami), ukázala, že se farmakokinetika ondasetronu podstatně nezměnila po i.v. podání.

Rozdíly mezi pohlavími byly zjevné v dostupnosti ondasetronu podávaného v jednorázové dávce. Rozsah a rychlost absorpce ondasetronu je vyšší u žen než u mužů. Pomalejší clearance u žen, nižší zdánlivý distribuční objem (přizpůsobený hmotnosti) a vyšší absolutní biologická dostupnost vedly k vyšším plazmatickým hladinám ondasetronu. Tyto vyšší plazmatické hladiny mohou být částečně vysvětleny rozdíly v tělesné hmotnosti mezi muži a ženami. Nemá známo, zda byly tyto rozdíly mezi pohlavími klinicky důležité.

Bioekvivalence

Studie biologické dostupnosti ve srovnání s referenčním přípravkem (Zofran, Zydys) na 24 zdravých dobrovolnících byla provedena v roce 2002 s těmito výsledky:

	<u>Testovaný přípravek</u>	<u>Referenční přípravek</u>
Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}):	32,22 ± 11,13 µg/l	33,68 ± 12,13 µg/l
Čas maximální plazmatické koncentrace (t_{max}):	2,33 (1,00-3,00) h	1,67 (1,17-4,00) h
Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC):	191,80 ± 85,18 µg.h/l	205,47 ± 82,65 µg.h/l

Údaje uvedeny jako aritmetický průměr a směrodatná odchylka.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ondasetron a jeho metabolity se u potkanů hromadí v mléce; poměr mléko/plazma činil 5:2.

V submikromolárních koncentracích ondasetron blokoval klonované draslíkové kanály HERG lidského srdce. Klinický význam tohoto zjištění není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Částečně subsubstituovaná hypolóza
Krospovidon
Křemičitan vápenatý
Aspartam
Aroma máty peprné
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium stearát (Ph. Eur.) [rostlinného původu]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Novetron 8 mg dispergovatelné tablety nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní požadavky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Novetron 8 mg dispergovatelné tablety
Papírová skládačka obsahující blistry s odtrhovací Al/Al fólií nebo stripy z hliníkové fólie s PE vrstvou svařenou s druhou hliníkovou fólií.
Velikost balení: 6, 10 tablet, 10x6, 10x10 tablet (nemocniční balení).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PHARMAGEN CZ s.r.o., Křenova 7 , Praha 6 – Veleslavín, 162 00, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Novetron 8 mg dispergovatelné tablety 20/470/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. 8. 2007 / 3.5.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

7.3.2012

11. PRÁVNÍ POSTAVENÍ

Pouze na lékařský předpis.