

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje:

Dihydrát ondansetróniumchloridu v množstve zodpovedajúcom 2 mg ondansetrónu.

Každá ampulka obsahujúca 2 ml prípravku obsahuje 4 mg ondansetrónu.

Každá ampulka obsahujúca 4 ml prípravku obsahuje 8 mg ondansetrónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml injekčného roztoku obsahuje 3,34 mg sodíka vo forme dihydrátu citrátu sodného a chloridu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry a bezfarebný vodný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

- Prevencia a liečba nauzey a vracania vyvolaných cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou (CINV/RINV).
- Prevencia a liečba pooperačnej nauzey a vracania (PONV).

Pediatrická populácia

- Potlačanie nauzey a vracania po chemoterapii (CINV – chemotherapy-induced nausea and vomiting) u detí vo veku ≥ 6 mesiacov.
- Prevencia a liečba pooperačnej nauzey a vracania (PONV) u detí vo veku ≥ 1 mesiac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ondansetrón je dostupný na perorálne, parenterálne a rektálne použitie a umožňuje tak flexibilný spôsob podávania a dávkovania. Tento liek je však určený iba na intravenózne alebo intramuskulárne použitie.

Dávkovanie

Nauzea a vracanie vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou

Emetogénny potenciál, t. j. schopnosť vyvolávať vracanie pri liečbe onkologických ochorení, závisí od dávkovania a kombinácie použitých chemoterapeutických a rádioterapeutických režimov. Dávkovací režim sa má určovať podľa stupňa schopnosti konkrétnych liečiv vyvolávať vracanie.

Dospelí

Rozpätie dávkovania roztoku ondansetrónu určeného na aplikáciu injekciou je 8 - 32 mg denne a bližšie stanovenie dávky je uvedené v pokynoch nižšie.

- *Emetogénna chemoterapia a rádioterapia*

Odporúčaná intravenózna alebo intramuskulárna dávka ondansetrónu je 8 mg, ktorá sa má podávať pomaly injekčne po dobu najmenej 30 sekúnd alebo vo forme krátkodobej infúzie podávanej po dobu viac ako 15 minút bezprostredne pred liečbou.

Perorálna alebo rektálna liečba sa odporúča na ochranu pred oneskoreným alebo dlhodobým vracaním po prvých 24 hodinách.

- *Vysoko emetogénna chemoterapia*

Ukázalo sa, že ondansetrón je rovnako účinný v nasledujúcich intravenózných alebo intramuskulárnych dávkovacích režimoch počas prvých 24 hodín chemoterapie:

- Ondansetrón sa môže podať ako jednotlivá dávka 8 mg podávaná pomalou intravenóznou alebo intramuskulárnou injekciou bezprostredne pred chemoterapiou.
- Dávky ondansetrónu, väčšie ako 8 mg a maximálne až do 16 mg, sa môžu zriediť iba v 50 - 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v) alebo v inej kompatibilnej kvapalnej infúzii (pozri kompatibilitu s roztokmi používanými na infúziu v časti 6.6) a podávať infúziou minimálne po dobu 15 minút. Jednorazová dávka väčšia ako 16 mg sa nesmie podať kvôli zvýšeniu rizika predĺženia QT intervalu závislého od dávky (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).
- Pri vysoko emetogénnej chemoterapii možno podať dávku 8 mg ondansetrónu pomalou intravenóznou injekciou po dobu minimálne 30 sekúnd, alebo intramuskulárnou injekciou alebo krátkodobou intravenóznou infúziou počas 15 minút bezprostredne pred chemoterapiou, po ktorej nasledujú ďalšie dve intravenózne alebo intramuskulárne dávky 8 mg s odstupom minimálne štyri hodiny.

Účinnosť ondansetrónu pri vysoko emetogénnej chemoterapii sa môže zvýšiť pridaním jednorazovej intravenóznej dávky 20 mg sodnej soli dexametazón fosfátu, podanej pred chemoterapiou.

Perorálna alebo rektálna liečba sa odporúča na ochranu pred oneskoreným alebo dlhodobým vracaním po prvých 24 hodinách.

Pediatrická populácia:

Potlačenie nauzey a vracania po chemoterapii (CINV) u detí vo veku ≥ 6 mesiacov a u dospievajúcich.

Dávka u CINV môže byť vypočítaná podľa telesného povrchu (body surface area - BSA) alebo telesnej hmotnosti; pozri nižšie. V pediatrických klinických štúdiách bol ondansetrón podaný intravenóznou infúziou, zriedený v 25 - 50 ml fyziologického roztoku alebo v inej kompatibilnej kvapalnej infúzii (pozri časť 6.6 - návod na použitie a zaobchádzanie s liekom), a podávaný po dobu minimálne 15 minút. Dávky odvodené od hmotnosti vedú k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkami odvodenými od povrchu tela (časti 4.4 a 5.1).

Injekcie ondansetrónu sa majú riediť 5 % glukózou alebo 0,9 % NaCl alebo iným kompatibilným infúznym roztokom (pozri časť 6.6) a majú byť podávané intravenózne po dobu minimálne 15 minút. Nie sú k dispozícii žiadne údaje kontrolovaných klinických štúdií o použití ondansetrónu v prevencii oneskoreného alebo dlhotrvajúceho CINV u detí. Nie sú k dispozícii žiadne údaje ani z klinických štúdií použitia ondansetrónu pri rádioterapiu vyvolanej nauzey a vracania u detí.

Dávkovanie podľa veľkosti povrchu tela (BSA):

Ondansetrón sa má podať bezprostredne pred chemoterapiou ako jednorazová intravenózna dávka 5 mg/m². Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

Perorálne podávanie môže začať po 12 hodinách a môže pokračovať až 5 dní (tab. 1).

Celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, t. j. 32 mg.

Tab. 1: Dávkovanie pri chemoterapii odvodené od povrchu tela – pre deti vo veku ≥ 6 mesiacov a dospievajúcich

BSA	1. deň ^(a,b)	2. - 6. deň ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. + 2 mg perorálneho roztoku po 12 hod.	2 mg perorálneho roztoku každých 12 hod.
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. + 4 mg perorálneho roztoku alebo tableta po 12 hod.	4 mg perorálneho roztoku alebo tableta každých 12 hod.
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. alebo 8 mg i.v. + 8 mg perorálneho roztoku alebo tableta po 12 hod.	8 mg perorálneho roztoku alebo tableta každých 12 hod.

a Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

b Celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, t. j. 32 mg

Dávkovanie podľa telesnej hmotnosti:

Dávky odvodené od hmotnosti vedú k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkami odvodenými od povrchu tela (časti 4.4 a 5.1).

Ondansetrón sa má podávať ako jednorazová intravenózna dávka 0,15 mg/kg bezprostredne pred chemoterapiou. Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg. Dve ďalšie intravenózne dávky majú byť podané v 4-hodinových intervaloch. Celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, t. j. 32 mg.

Perorálne podávanie môže začať po 12 hodinách a môže pokračovať až 5 dní (tab. 2).

Tab. 2: Dávkovanie pri chemoterapii odvodené od telesnej hmotnosti - pre deti vo veku ≥ 6 mesiacov a dospievajúcich

Telesná hmotnosť	1. deň ^(a,b)	2. - 6. deň ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	až 3 dávky 0,15 mg/kg každé 4 hodiny	2 mg perorálneho roztoku každých 12 hod.
$> 10 \text{ kg}$	až 3 dávky 0,15 mg/kg každé 4 hodiny	4 mg perorálneho roztoku alebo tableta každých 12 hod.

a Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

b Celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, t. j. 32 mg.

Starší pacienti

Všetky intravenózne dávky sa majú riediť v 50 - 100 ml fyziologického roztoku alebo v inej kompatibilnej kvapalnej infúzi (pozri časť 6.6) a podávať infúziou po dobu nie kratšiu ako 15 minút.

U pacientov vo veku 65 až 74 rokov sa použije dávkovací režim pre dospelých.

U pacientov vo veku 75 a starších nesmie úvodná intravenózna dávka ondansetrónu prekročiť 8 mg. Po úvodnej dávke 8 mg môžu nasledovať ďalšie dve intravenózne dávky 8 mg s odstupom minimálne štyri hodiny (pozri časť 5.2).

Pozri aj časť „Osobitné skupiny pacientov“.

Pooperačná nauzea a vracanie (PONV)

Dospelí

Prevenčia PONV

Na prevenciu PONV sa odporúča jednorazová 4 mg dávka injekcie ondansetrónu podávaná intramuskulárnou alebo pomalou intravenóznou injekciou pri uvedení do anestézy.

Liečba už rozvinutej PONV

Na liečbu už rozvinutej PONV sa odporúča jednorazová 4 mg dávka podávaná pomalou intravenóznou alebo intramuskulárnou injekciou.

Pediatrická populácia: deti vo veku ≥ 1 mesiac a dospievajúci

● Prevenčia PONV

Na prevenciu PONV u pediatrických pacientov, ktorí podstupujú chirurgický výkon v celkovej anestézii, sa podáva jednotlivá dávka ondansetrónu pomalou intravenóznou injekciou (najmenej po dobu 30 sekúnd) v dávke 0,1 mg/kg až maximálne 4 mg pred, počas alebo po zavedení anestézie.

● Liečba PONV po operácii

Na liečbu PONV u pediatrických pacientov, ktorí podstúpili operáciu v celkovej anestézii, sa podáva po operácii jednotlivá dávka ondansetrónu pomalou intravenóznou injekciou (najmenej po dobu 30 sekúnd) v dávke 0,1 mg/kg až do maximálnej dávky 4 mg.

Starší pacienti

K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa použitia ondansetrónu pri prevencii a liečbe PONV u starších pacientov, avšak pacienti vo veku nad 65 rokov, ktorí dostávajú chemoterapiu znášajú ondansetrón dobre.

Pozri aj časť „Osobitné skupiny pacientov“.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, frekvencie podávania alebo spôsobu aplikácie.

Pacienti s poškodením pečene

U pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením pečene je klírens ondansetrónu výrazne znížený a sérový polčas odbúravania výrazne predĺžený. U takýchto pacientov nemá celková denná dávka prekročiť 8 mg.

Pacienti s nedostatočným metabolizmom sparteínu/debrizochínu

Polčas odbúravania ondansetrónu sa u pacientov s nedostatočným metabolizmom sparteínu a debrizochínu nemení. Preto u takýchto pacientov opakované dávkovanie zabezpečí rovnaké pôsobenie lieku ako u celkovej populácie. Nie je potrebná žiadna úprava dennej dávky alebo frekvencie podávania.

Spôsob podávania

Intravenózne alebo intramuskulárne použitie.

Na intravenóznou alebo intramuskulárnu injekciu alebo na intravenóznou infúziu po zriedení.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ondansetrón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné užívanie s apomorfinom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti boli zaznamenané u pacientov precitlivených na iné selektívne antagonisty 5-HT₃-receptorov.

Keďže je známe, že ondansetrón predlžuje dobu pasáže hrubým črevom, pacientov s príznakmi subakútnej črevnej zápchy je treba po jeho podaní sledovať.

Respiračné príhody majú byť liečené symptomaticky a lekári im majú venovať osobitnú pozornosť ako prekurzorom reakcií z precitlivenosti.

Ondansetrón predlžuje QT interval v závislosti od dávky (pozri časť Klinická farmakológia). Okrem toho boli po uvedení na trh zaznamenané prípady *Torsade de Pointes* u pacientov užívajúcich ondansetrón. Vyhnite sa ondansetrónu u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT. Ondansetrón sa musí s opatrnosťou podávať pacientom, ktorí majú alebo u ktorých môže dochádzať k predĺženiu QTc, vrátane pacientov s poruchami rovnováhy elektrolytov, s kongestívnym zlyhaním srdca, bradyarytmiami alebo pacientov užívajúcich iné lieky vedúce k predĺženiu QT intervalu alebo poruchám rovnováhy elektrolytov. Pozri časť 4.5.

U pacientov liečených ondansetrónom boli hlásené prípady ischémie myokardu. U niektorých pacientov, najmä v prípade intravenózneho podania, sa príznaky objavili ihneď po podaní ondansetrónu. Pacienti majú byť na symptómy a prejavy ischémie myokardu upozorení.

Pred podávaním ondansetrónu sa má korigovať hypokaliémia a hypomagneziémia.

Po uvedení na trh boli hlásené prípady popisujúce pacientov so sérotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného duševného stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) po súbežnom užívaní ondansetrónu a ďalších sérotonínergných liekov (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania noradrenalinu (SNRI)). Ak je súbežná liečba ondansetrónu s ďalšími sérotonínergnými liekmi klinicky oprávnená, odporúča sa vhodné sledovanie pacienta.

Prevenia nevoľnosti alebo vracania pomocou ondansetrónu u pacientov po chirurgickom vybratí mandlí môže zakrývať prejavy okultného krvácania. Preto majú byť takýto pacienti po podaní ondansetrónu pozorne sledovaní.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti, ktorí dostávajú ondansetrón spolu s hepatotoxicky pôsobiacimi chemoterapeutikami, je treba dôsledne sledovať, či nedochádza k poškodeniu pečeneových funkcií.

Nauzea a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV)

Keď sa vypočítava dávka v mg/kg telesnej hmotnosti a keď sa podávajú tri dávky v 4-hodinových intervaloch, celková denná dávka bude vyššia, ako pri podaní jednotlivej dávky 5 mg/m² s následnou perorálnou dávkou. Porovnanie účinnosti týchto dvoch dávkovacích režimov nebolo predmetom klinického skúšania. Vzájomné porovnanie v štúdiu naznačuje podobnú účinnosť oboch režimov (pozri časť 5.1).

Tento liek obsahuje 3,34 mg sodíka v 1 ml, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neexistuje dôkaz, že ondansetrón indukuje alebo inhibuje metabolizmus iných liekov, ktoré sa bežne podávajú spolu s ním. Špecifické štúdie preukázali, že ondansetrón neinteraguje s alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom (metabolizmus), morfinom, lignokainom, propofolom alebo s tiopentalom.

Tramadol

Tramadol čiastočne uplatňuje analgetické účinky prostredníctvom sérotonín-dependetného mechanizmu. U ondansetrónu ako antagonistu receptorov 5HT₃ je suspektný vplyv na analgetický potenciál. Údaje získané z malých štúdií ďalej naznačujú, že ondansetrón môže znižovať analgetický účinok tramadolu.

Liečivá inhibujúce cytochróm P-450

Ondansetrón sa metabolizuje za pomoci početných pečňových enzýmov cytochrómu P-450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Vďaka početnosti metabolických enzýmov schopných ondansetrón metabolizovať je enzýmová inhibícia alebo znížená aktivita jedného enzýmu (napr. geneticky podmienený nedostatok enzýmu CYP2D6) normálne kompenzovaná inými enzýmami a vedie len k minimálnej alebo k úplne bezvýznamnej zmene celkového klírensu ondansetrónu alebo v požiadavkách na jeho dávkovanie.

Induktory CYP3A4

U pacientov liečených liekmi, ktoré silne indukujú CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a rifampicín) bol zistený zvýšený perorálny klírens ondansetrónu a znížená koncentrácia ondansetrónu v krvi.

Liečivá predlžujúce interval QT (napr. antracyklíny)

Užívanie ondansetrónu s liečivami predlžujúcimi QT môže viesť k ďalšiemu predĺženiu intervalu QT. Súbežné užívanie ondansetrónu s kardiotoxickými liečivami, napr. antracyklínmi (ako doxorubicín, daunorubicín alebo trastuzumab), antibiotikami (ako erytromycín alebo ketokonazol), liekmi na arytmiu (ako amiodaron) a beta blokátormi (ako atenolol alebo timolol) môže zvyšovať riziko arytmií (časť 4.4).

Sérotonínerné liečivá (vrátane SSRI a SNRI)

Po uvedení na trh boli hlásené prípady popisujúce pacientov so sérotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného duševného stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) po súbežnom užívaní ondansetrónu a ďalších sérotonínerných liečiv (vrátane SSRI a SNRI). (Pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Apomorfín

Na základe hlásení o výraznej hypotenzii a strate vedomia pri podaní ondansetrónu s hydrochloridom apomorfínu je súbežné podávanie s apomorfínom kontraindikované.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie antikoncepcie.

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí z epidemiologických štúdií existuje podozrenie, že ondansetrón spôsobuje orofaciálne malformácie, ak sa podáva počas prvého trimestra gravidity.

V jednej kohortovej štúdií zahŕňajúcej 1,8 milióna gravidných žien bolo používanie ondansetrónu počas prvého trimestra spojené so zvýšeným rizikom orálneho rázštep [3 ďalšie prípady na 10 000 liečených žien; upravené relatívne riziko 1,24; (95 % IS 1,03-1,48)].

V dostupných epidemiologických štúdiách srdcových malformácií sa uvádzajú protichodné výsledky. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu.

Ondansetrón sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity.

Dojčenie

Testy ukázali, že ondansetrón prechádza do mlieka dojčiacich zvierat (pozri časť 5.3). Preto sa odporúča, aby matky, ktoré dostávajú ondansetrón, svoje deti nedojčili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri psychomotorickom testovaní ondansetrón nezhoršuje výkonnosť ani nespôsobuje sedáciu. Z farmakológie ondansetrónu nie sú predikované žiadne škodlivé účinky na tieto aktivity. Ondansetrón B. Braun 2 mg/ml preto nemá žiadny alebo iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej časti sú nežiaduce účinky usporiadané podľa tried orgánových systémov a frekvencií nasledovne:

veľmi časté: ($\geq 1/10$);

časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

menej časté: ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

zriedkavé: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

veľmi zriedkavé: ($< 1/10\ 000$)

Neznáme: (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Veľmi časté, časté a menej časté príhody boli všeobecne stanovené z údajov klinických skúšaní, získaných pre originálny liek. Do úvahy bola vzatá incidencia u placebo. Zriedkavé a veľmi zriedkavé príhody boli všeobecne stanovené z údajov po uvedení na trh, získaných pre originálny liek.

Uvedené frekvencie sú odhadnuté pri štandardných odporúčaných dávkach ondansetrónu.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Okamžité reakcie z precitlivenosti, niekedy vážne, vrátane anafylaxie. Anafylaxia môže byť smrteľná.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Menej časté: Boli pozorované poruchy mimovoľných pohybov, akými sú extrapyramidálne reakcie, napr. okulogyrická kríza/dystonické reakcie a dyskinéza bez definitívneho dôkazu trvalých klinických následkov a záchvaty (napr. epileptické kŕče), hoci na základe žiadnych známych farmakologických mechanizmov nemožno považovať za príčinu týchto účinkov ondansetrón.

Zriedkavé: Závraty počas rýchleho intravenózneho podávania.

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: Depresia.

Poruchy oka

Zriedkavé: Dočasné poruchy videnia (napr. zastreté videnie), prevažne počas rýchleho intravenózneho podávania.

Veľmi zriedkavé: Dočasná slepota prevažne počas intravenózneho podávania. Väčšina hlásených prípadov slepoty odznela počas 20 minút. Väčšina pacientov dostávala chemoterapeutické prípravky obsahujúce cisplatinu. Niektoré prípady dočasnej slepoty boli hlásené ako prípady kortikálneho pôvodu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Bolesť v hrudníku sprevádzaná poklesom ST alebo bez poklesu, srdcová arytmia a bradykardia. Srdcová arytmia môže byť v osobitných prípadoch smrteľná.

Zriedkavé: predĺženie QTc (vrátane *Torsade de Pointes*)

Neznáme: Ischémia myokardu (pozri časť 4.4).

Poruchy ciev

Časté: Pocity horúčavy alebo tepla.

Menej časté: Hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Štikútka.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Je známe, že ondansetrón zvyšuje čas prechodu potravy hrubým črevom a u niektorých pacientov môže spôsobiť zápchu.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: Asymptomatické zvýšenie hodnôt funkčných pečeňových testov. Tieto reakcie boli často pozorované u pacientov na chemoterapii, ktorá obsahovala cisplatinu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Môžu sa objaviť reakcie z precitlivenosti okolo miesta vpichu injekcie (napr. vyrážka, žihľavka, svrbenie).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Lokálne reakcie na mieste intravenózneho injekčného aplikácie.

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich účinkov u detí a dospelých je porovnateľný s profilom u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcieHlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.**4.9 Predávkovanie***Príznaky*

K dispozícii sú iba obmedzené údaje týkajúce sa predávkovania ondansetrónom. Vo väčšine prípadov sú príznaky podobné tým, ktoré boli hlásené u pacientov užívajúcich odporúčané dávky (pozri časť 4.8). Hlásené prejavy zahŕňali poruchy videnia, vážnu zápchu, hypotenziu a vazovagálnu príhodu s prechodným AV blokom druhého stupňa. Vo všetkých prípadoch príznaky úplne odzneli. Ondansetrón predlžuje QT interval v závislosti od dávky. V prípadoch predávkovania sa odporúča monitorovanie EKG.

Pediatrická populácia

U dojčiat a detí vo veku od 12 mesiacov do 2 rokov boli hlásené prípady neúmyselného predávkovania ondansetrónom (užitie dávky presahujúce odhadom 4 mg/kg), ktoré boli zhodné so sérotonínovým syndrómom.

Liečba

Proti predávkovaniu ondansetrónom neexistuje žiadna špecifická protilátka. Vo všetkých prípadoch, kde je podozrenie na predávkovanie, sa má preto použiť primeraná symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiemetiká, antagonisty sérotonínu (5HT₃), ATC kód: A04AA01

Mechanizmus účinku

Ondansetrón je silný, vysoko selektívny antagonist 5-hydroxytryptamín receptorov HT₃ (5HT₃).

Presný mechanizmus jeho účinku pri kontrole nauzey a vracania nie je známy. Chemoterapeutické prostriedky a rádioterapia môžu spôsobiť uvoľňovanie 5HT v tenkom čreve, čo vyvoláva dáviaci reflex stimuláciou nervových dráh blúdivého nervu prostredníctvom 5HT₃ receptorov. Ondansetrón blokuje spustenie tohto reflexu.

Aktivácia prenosu vzruchov aferentných nervových dráh blúdivého nervu môže spôsobiť aj uvoľnenie 5HT v area postrema, uloženej na spodine IV. mozgovej komory, čo môže centrálnym mechanizmom tiež podnecovať vracanie.

Z tohto dôvodu je účinok ondansetrónu pri liečbe nauzey a vracania vyvolaných cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou pravdepodobne spôsobený antagonizmom 5HT₃ receptorov voči neurónom nachádzajúcim sa tak v periférnom ako aj v centrálnom nervovom systéme. Mechanizmy účinku pri pooperačnej nevoľnosti (nauzee) a dávení nie sú známe, ale môžu byť analogické s mechanizmom pri nauzee a dávení, ktoré sú vyvolané cytotoxickými látkami.

Ondansetrón nemení koncentráciu prolaktínu v krvnej plazme.

Farmakodynamické účinky

Úloha ondansetrónu pri liečbe vracania vyvolaného opiátmi ešte nie je preskúmaná.

Účinok ondansetrónu na interval QTc bol vyhodnotený v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom a pozitívnom (moxifloxacín) skríženom skúšaní u 58 zdravých dospelých mužov a žien. Ondansetrón bol podávaný v dávkach 8 mg a 32 mg intravenóznou infúziou po dobu viac ako 15 minút. Pri najvyššej testovanej dávke 32 mg bol maximálny priemerný (horný limit 90 % CI) rozdiel QTcF oproti placebo po základnej korekcii 19,6 (21,5) ms. Pri nižšej testovanej dávke 8 mg bol maximálny priemerný (horný limit 90 % CI) rozdiel QTcF oproti placebo po základnej korekcii 5,8 (7,8) ms. V tejto štúdii neboli žiadne merania QTcF väčšie ako 480 ms a žiadne predĺženie QTcF väčšie ako 60 ms. Neboli pozorované žiadne významné zmeny u elektrokardiograficky nameraného PR alebo QRS intervalu.

Pediatrická populácia

Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV)

Účinnosť ondansetrónu na zvládnutie nauzey a vracania vyvolaných protinádorovou chemoterapiou bola vyhodnotená v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní 415 pacientov vo veku od 1 do 18 rokov (S3AB3006). Počas dní chemoterapie pacienti dostali buď ondansetrón 5 mg/m² intravenózne + perorálne 4 mg ondansetrónu po 8 - 12 hodinách alebo ondansetrón 0,45 mg/kg intravenózne + placebo perorálne po 8 - 12 hodinách. Počas najkritickejšieho dňa chemoterapie sa dávenie nevyskytlo u 49 % (5 mg/m² intravenózne + 4 mg ondansetrónu perorálne) a u 41 % (0,45 mg/kg + placebo perorálne). Po skončení chemoterapie obidve skupiny dostali 4 mg ondansetrónu v perorálnom roztoku dva krát denne po tri dni. Medzi oboma liečebnými skupinami nebol zistený žiadny rozdiel v celkovej incidencii alebo charaktere nežiaducich účinkov.

Dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované klinické skúšanie (S3AB4003) u 438 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov preukázalo kompletne potlačenie vracania v najkritickejšom dni chemoterapie u:

- 73 % pacientov, ktorým bol ondansetrón podaný intravenózne v dávke 5 mg/m² spolu s 2 - 4 mg dexametazónu perorálne.
- 71 % pacientov, ktorým bol v dňoch chemoterapie podaný ondansetrón vo forme perorálneho roztoku v dávke 8 mg + 2-4 mg dexametazónu.

Po chemoterapii obe skupiny dostávali 4 mg perorálneho roztoku ondansetrónu dva krát denne po dva dni.

Medzi oboma liečebnými skupinami nebol zistený žiadny rozdiel v celkovej incidencii alebo charaktere nežiaducich účinkov.

Účinnosť ondansetrónu u 75 detí vo veku 6 - 48 mesiacov bola skúmaná v otvorenom, nekomparatívnom klinickom skúšaní v jednej vetve (S3A40320). Všetky deti dostávali tri intravenózne dávky 0,15 mg/kg podané 30 minút pred začiatkom chemoterapie a následne za 4 a 8 hodín od prvej dávky.

Kompletná kontrola dávenia bola dosiahnutá u 56 % pacientov.

Iné otvorené, nekomparatívne klinické skúšanie s jednou vetvou (S3A239) skúmalo účinnosť jednej intravenózne dávky 0,15 mg/kg ondansetrónu, po ktorej nasledovali dve perorálne dávky ondansetrónu 4 mg u detí vo veku < 12 rokov a 8 mg vo veku ≥ 12 rokov (celkový počet detí n=28). Kompletná kontrola dávenia bola dosiahnutá u 42 % pacientov.

Pooperačná nevoľnosť a vracanie (PONV)

Účinnosť jednotlivej dávky v prevencii pooperačnej nauzey a vracania bola sledovaná v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u 670 detí vo veku 1-24 mesiacov (vek teoretický ≥ 44 týždňov, hmotnosť ≥ 3 kg). Zahrňovalo pacientov s ASA ≤ III, u ktorých bola plánovaná operácia v celkovej narkóze. Jednotlivá dávka ondansetrónu 0,1 mg/kg bola podávaná po dobu 5 minút následne po úvode do anestézie. Podiel tých ktorý mali aspoň jednu epizódu zvracania počas 24 hodinového hodnoteného obdobia bol vyšší u tých, čo dostali placebo ako u tých, ktorým bol podaný ondansetrón (28 % voči 11 %, p < 0,0001).

Štyri dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšania boli vykonané na 1469 pacientoch oboch pohlaví, ktorí sa podrobili celkovej anestézii (vo veku 2 - 12 rokov). Pacienti boli randomizovaní do skupín – buď s jednotlivou dávkou ondansetrónu (0,1 mg/kg pre pediatrických pacientov o hmotnosti ≤ 40 kg, 4 mg pre pediatrických pacientov s hmotnosťou viac ako 40 kg, počet pacientov n=735) alebo s placebom (počet pacientov n=734). Hodnotenú liečivo bolo podávané po dobu dlhšiu ako 30 sekúnd bezprostredne pred alebo po úvode do anestézie. V prevencii nauzey a vracania bol ondansetrón signifikantne účinnejší ako placebo. Prehľad výsledkov je uvedený v tabuľke 3.

Tab. 3: Prevencia a liečba PONV u pediatrických pacientov – odpoveď na liečbu v priebehu 24 hodín

Štúdia	Cieľová hodnota	Ondansetrón %	Placebo %	p hodnota
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	žiadna nauzea	64	51	0,004
S3GT11	žiadne vracanie	60	47	0,004

CR= žiadne epizódy vracania, zotavenie alebo ukončenie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti ondansetrónu sa pri opakovaných dávkach nemenia.

Nebola zistená priama korelácia koncentrácie v krvnej plazme a antiemetického účinku.

Absorpcia

Po perorálnom podávaní sa ondansetrón pasívne a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu a podlieha first pass efektu - metabolizmu pri prvom prechode pečeňou (biologická dostupnosť je približne 60 %). Maximálne koncentrácie v krvnej plazme – okolo 30 ng/ml - sa dosahujú približne za 1,5 hodiny po podaní 8 mg dávky. Pri dávkach vyšších ako 8 mg sa systémová expozícia zvyšuje s dávkou ondansetrónu viac ako proporcionálne, čo môže odrážať určité zníženie metabolizmu pri prvom prechode pečeňou pri vyšších dávkach podávaných perorálne. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní sa mierne zlepšuje za prítomnosti potravy, ale antacidá ju neovplyvňujú. Intravenózna infúzia 4 mg ondansetrónu podaná počas 5 minút vedie k maximálnej plazmatickej koncentrácii 65 ng/ml. Po intramuskulárnom podaní ondansetrónu je maximálna plazmatická koncentrácia 25 ng/ml, ktorá sa dosiahne v priebehu 10 minút po injekcii.

Distribúcia

Stav ondansetrónu po perorálnej, intramuskulárnej (IM) a intravenózne (IV) aplikácii je podobný ako distribučný objem v ustálenom stave, okolo 140 litrov. Rovnaký systémový prejav sa dosiahne po intramuskulárnom a intravenóznom podaní ondansetrónu. Väzba na proteíny je priemerná (70 - 76 %).

Biotransformácia

Ondansetrón sa odbúrava zo systémového obehu najmä pečňovým metabolizmom prostredníctvom viacerých enzymatických reakcií. Neprítomnosť enzýmu CYP2D6 (polymorfizmus debrizochínu) neovplyvňuje farmakokinetiku ondansetrónu.

Eliminácia

Menej ako 5 % absorbovanej dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme. Konečný polčas rozpadu je približne 3 hodiny.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pediatrická populácia (vo veku 1 mesiac až 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku od 1 do 4 mesiacov (n=19), ktorí sa podrobili chirurgickému výkonu, bol klírens v pomere ku telesnej hmotnosti približne o 30 % nižší ako u pacientov vo veku 5 do 24 mesiacov (n=22), ale porovnateľný s pacientmi vo veku 3 - 12 rokov. V populácii pacientov vo veku 1 až 4 mesiace bol nájdený priemerný polčas 6,7 hodín v porovnaní s 2,9 hodinami u pacientov vo veku 5 - 24 mesiacov a v rozmedzí 3 - 12 rokov. Rozdiely vo farmakokinetických parametroch u populácie pacientov vo veku 1 - 4 mesiace môže byť čiastočne vysvetlený vyšším percentom vody v tele novorodencov a dojčiat a vyšším distribučným objemom vo vode rozpustných liekov ako je ondansetrón.

U pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 rokov, podstupujúcich plánovaný chirurgický výkon v celkovej anestézii, sú absolútne hodnoty klírnsu a distribučného objemu ondansetrónu znížené v porovnaní s hodnotami u dospelých jedincov. Obidva parametre sa lineárne zvyšujú s telesnou hmotnosťou a okolo 12-teho roku dosahujú hodnoty ako u mladých dospelých. V prípade že klírens a distribučný objem boli prepočítané na základe telesnej hmotnosti, dosahovali podobné hodnoty v rôznych vekových kategóriách. Dávkovanie stanovené na základe telesnej hmotnosti kompenzuje zmeny súvisiace s vekom a je u pediatrických pacientov účinné v normalizácii systémovej expozície.

Farmakokinetická analýza populácie bola po intravenóznom podaní vykonaná u 428 pacientov (onkologickí pacienti, pacienti po operácii a zdraví dobrovoľníci) vo veku od 1 mesiaca do 44 rokov. Na základe tejto analýzy, systémová expozícia (AUC) ondansetrónom po perorálnom alebo intravenóznom podaní u detí a adolescentov bola porovnateľná s dospelými, s výnimkou dojčiat od 1 do 4 mesiacov. Kvôli nízkemu počtu pacientov v tejto vekovej kategórii v klinickom skúšaní je náročné vyvodiť záver, či zníženie klírnsu bolo dané vekom dojčiat, alebo išlo o vrodenú variabilitu. Keďže pacienti vo veku do 6 mesiacov budú dostávať pri PONV iba jednotlivú dávku, pokles klírnsu nebude klinicky relevantný.

Staršie osoby

Štúdie (skorá fáza I) vykonané na zdravých starších dobrovoľníkoch preukázali nepatrné, vekom podmienené zníženie klírnsu a zvýšenie polčasu rozpadu ondansetrónu. Veľká variabilita medzi jednotlivými účastníkmi však viedla k značnému prekrytiu farmakokinetických parametrov medzi mladšími (vo veku < 65 rokov) a staršími pacientmi (vo veku ≥ 65 rokov), pričom neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi mladšími a staršími pacientmi s rakovinou, ktorí boli zaradení do klinického skúšania CINV, pre podporu iného odporúčania dávkovania pre starších pacientov.

Na základe novšieho modelovania plazmatických koncentrácií ondansetrónu a expozičnej odpovede sa predpokladá väčší vplyv na QTcF u pacientov ≥ 75 rokov v porovnaní s mladšími dospelými účastníkmi. Uvádzané sú konkrétne informácie o dávkovaní pre pacientov vo veku nad 65 rokov a nad 75 rokov (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 60 ml/min) sa po intravenóznom podaní ondansetrónu znížil systémový klírens i objem distribúcie, čo má za následok mierne, avšak klinicky nevýznamné zvýšenie polčasu eliminácie (5,4 hodiny). Štúdia na pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí potrebovali pravidelnú hemodialýzu (boli študovaní medzi dialýzami) preukázala, že farmakokinetika ondansetrónu zostáva po intravenóznom podaní bez podstatnejšej zmeny.

Porucha funkcie pečene

Po perorálnom, intravenóznom alebo intramuskulárnom podávaní u pacientov s vážnou poruchou funkcie pečene sa systémový klírens ondansetrónu výrazne znižuje a polčas eliminácie sa predlžuje (15 - 32 hod.) a biologická dostupnosť po perorálnom podávaní sa zároveň približuje k hodnote 100 % vďaka zníženému metabolizmu pri prvom prechode pečeňou.

Rozdiely podmienené pohlavím

Boli zistené rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach ondansetrónu medzi pohlaviami, keďže u žien bola rýchlosť a miera absorpcie po perorálnom podaní dávky vyššia a znížený bol systémový klírens a objem distribúcie (určené podľa hmotnosti).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Ondansetrón a jeho metabolity sa hromadili v materskom mlieku potkanov, pomer mlieko/plazma bol 5,2:1.

Štúdia vykonaná na naklonovaných ľudských bunkách srdcových kanálov na prenos iónov ukázala, že ondansetrón by mohol ovplyvňovať srdcovú repolarizáciu prostredníctvom zablokovania HERG kanálov draslíka. Klinická závažnosť štúdie je neistá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dihydrát citranu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený:

Sklenená ampulka 2 ml: 36 mesiacov
Sklenená ampulka 4 ml: 24 mesiacov
Ampulky z polyetylénu (LDPE): 24 mesiacov

Injekcia:

Po prvom otvorení sa má liek okamžite použiť.

Infúzia

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita po dobu 48 hodín pri teplote 25 °C pri používaní s roztokmi uvedenými v časti 6.6.

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento liek použiť okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za bežných okolností by nemali prekročiť 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Zriedené roztoky uchovávajú chránené pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenie na uchovávanie

Uchovávajú ampulky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ampulky z polyetylénu (LDPE): Uchovávajú pri teplote do 25 °C.

Sklenené ampulky: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- Ampulky z bezfarebného skla typu I (Ph. Eur.), obsah: 2 ml, 4 ml

Veľkosti balenia: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml,

5 x 4 ml, 10 x 4 ml.

- Polyetylénové ampulky (LDPE), obsah 4 ml

Veľkosti balenia: 20 x 4 ml.

Polyetylénové ampulky sú špeciálne navrhnuté tak, aby pasovali na Luer lock a Luer fit striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Po použití obal a nepoužitý obsah zlikvidujte.

Pred použitím treba roztok vizuálne skontrolovať (tak isto po nariadení). Majú sa používať iba roztoky číre, bezfarebné, prakticky bez častíc.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Riedenie

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injekčný roztok sa môže riediť nasledujúcimi infúznymi roztokmi na koncentrácie ondansetrónu, ktoré sú uvedené v časti 4.2:

roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v)

roztok glukózy 50 mg/ml (5 % w/v)

roztok manitolu 100 mg/ml (10 % w/v)

Ringerov laktátový roztok

Poznámka:

Roztok na injekciu sa nesmie sterilizovať v autokláve!

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Nemecko

Poštová adresa:
34209 Melsungen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0255/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júl 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. jún 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022