

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Onsetrogen 8 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 8 mg ondansetrónu (vo forme dihydrátu ondansetrónium-chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 169,00 mg monohdrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Každá 8 mg filmom obalená tableta je svetložltá okrúhla bikonvexná, s vyrazeným nápisom „42“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Ondansetrón je indikovaný na prevenciu a liečbu nevoľnosti a vracania vyvolaných cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou a na prevenciu pooperačnej nevoľnosti a vracania (post-operative nausea and vomiting, PONV).

Pediatrická populácia

Ondansetrón je indikovaný na prevenciu a liečbu nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) deťom vo veku  $\geq 6$  mesiacov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

**Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou (CINV a radiotherapy-induced nausea and vomiting, RINV)**

Dospelí

Intenzita nevoľnosti a vracania pri liečbe nádorových ochorení sa mení v závislosti od použitých dávok liekov a kombinácie režimov chemoterapie a rádioterapie. Dávka samá určiť na základe závažnosti emetogénneho potenciálu.

### Emetogénna chemoterapia a rádioterapia

Pacientom, ktorí dostávajú emetogénnu chemoterapiu alebo rádioterapiu sa ondansetrón podáva perorálne, intravenózne (i.v.), intramuskulárne (i.m.) alebo rektálne. Pri perorálnom podaní: 8 mg 1-2 hodiny pred liečbou, nasledované 8 mg o 12 hodín neskôr.

Aby sa zabránilo oneskorenému alebo dlhotrvajúcemu vracaniu po prvých 24 hodinách, je potrebné v liečbe ondansetrónom perorálne alebo rektálne pokračovať až do 5 dní po ukončení liečebného cyklu. Odporúčaná perorálna dávka je 8 mg dvakrát denne.

### Vysoko emetogénna chemoterapia

U pacientov, ktorí dostávajú vysoko emetogénnu chemoterapiu, napr. cisplatinu vo vysokých dávkach, sa ondansetrón môže podávať perorálne, intravenózne, intramuskulárne alebo rektálne. Jednorazová dávka do 24 mg ondansetrónu sa môže užívať perorálne spolu s 12 mg dinátriumdexametazónfosfátu, 1 alebo 2 hodiny pred začiatkom chematerapie.

Aby sa zabránilo oneskorenému alebo dlhotrvajúcemu vracaniu po prvých 24 hodinách, je potrebné v perorálnej alebo rektálnej liečbe ondansetrónom pokračovať až do 5 dní po ukončení liečebného cyklu.

Odporúčaná dávka pri perorálnom podávaní je 8 mg dvakrát denne.

### *Pediatrická populácia*

#### Nevôľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV) u detí $\geq$ 6 mesiacov a dospelých

Dávku na liečbu nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou je možné vypočítať na základe hodnoty telesného povrchu (body surface area, BSA) alebo hmotnosti (pozri nižšie). V pediatrických klinických štúdiách sa ondansetrón podával vo forme intravenózneho infúzie zriedenej v 25-50 ml fyziologického roztoku alebo iného kompatibilného infúzneho roztoku v priebehu najmenej 15 minút. Dávkovanie na základe hmotnosti vedie k vyšším denným dávkam v porovnaní s dávkovaním na základe telesného povrchu (pozri časť 4.4).

O používaní ondansetrónu na prevenciu oneskorenej alebo dlhodobej nevoľnosti a vracania vyvolaného chemoterapiou alebo rádioterapiou u detí nie sú k dispozícii žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

#### Dávkovanie podľa telesného povrchu (BSA):

Ondansetrón sa má podať bezprostredne pred chemoterapiou vo forme jednorazovej intravenózneho dávky 5 mg/m<sup>2</sup>. Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

Perorálna liečba môže začať o 12 hodín neskôr a môže pokračovať až do 5 dní. (tabuľka 1).

Celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

#### *Tabuľka 1: dávkovanie na základe telesného povrchu pri chemoterapii – deti vo veku $\geq$ 6 mesiacov a dospelí*

BSA	1. deň <sup>(a,b)</sup>	2.-6. deň <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> intravenózne plus 2 mg sirup po 12 hodinách	2 mg sirup každých 12 hodín
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> intravenózne plus 4 mg sirup alebo tableta po 12 hodinách	4 mg sirup alebo tableta každých 12 hodín

> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> intravenózne alebo 8 mg intravenózne plus 8 mg sirup alebo tableta po 12 hodinách	8 mg sirup alebo tableta každých 12 hodín
----------------------	--	--

<sup>a</sup> intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

<sup>b</sup> celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

Upozornenie: nie všetky liekové formy môžu byť dostupné.

#### Dávkovanie podľa telesnej hmotnosti:

Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti vedie k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkovaním na základe telesného povrchu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ondansetrón sa má podať bezprostredne pred začiatkom chemoterapie ako jednorazová intravenózna dávka v množstve 0,15 mg/kg. Jednorazová intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

Môžu sa podať dve ďalšie intravenózne dávky v 4-hodinových intervaloch. Celková denná dávka (v dvoch častiach) nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

Perorálne podávanie môže začať o dvanásť hodín neskôr a môže pokračovať až do 5 dní (tabuľka 2).

#### Tabuľka 2: dávkovanie na základe telesnej hmotnosti pri chemoterapii – deti vo veku ≥ 6 mesiacov a dospievajúci

Telesná hmotnosť	1. deň <sup>(a,b)</sup>	2.-6. deň <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	maximálne 3 dávky po 0,15 mg/kg intravenózne každé 4 hodiny	2 mg sirup každých 12 hodín
> 10 kg	maximálne 3 dávky po 0,15 mg/kg intravenózne každé 4 hodiny	4 mg sirup alebo tableta každých 12 hodín

<sup>a</sup> intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

<sup>b</sup> celková denná dávka nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

Upozornenie: nie všetky liekové formy môžu byť dostupné.

#### *Starší ľudia*

Pacienti vo veku nad 65 rokov dobre znášajú liečbu ondansetrónom a v tejto vekovej skupine nie je potrebná žiadna úprava denného dávkovania, intervalu ani spôsobu podávania.

Pozri tiež časť „Osobité skupiny pacientov“.

#### **Pooperačná nevoľnosť a vracanie (PONV)**

##### *Dospelí*

##### Prevenia PONV

Na prevenciu PONV sa ondansetrón môže podávať perorálne alebo formou intravenózneho injekcie.

Perorálne podávanie:

- 16 mg ondansetrónu 1 hodinu pred anestéziou.

##### Liečba preukázanej PONV

Na liečbu preukázanej PONV sa odporúča intravenózne podanie ondansetrónu.

## *Pediatrická populácia*

### PONV u detí vo veku $\geq 1$ mesiac a dospievajúcich

#### *Perorálne liekové formy:*

Neuskutočnili sa štúdie na použitie perorálne podávaného ondansetrónu v prevencii alebo liečbe pooperačnej nevoľnosti a vracania; pre tento účel sa odporúča pomalá intravenózna injekcia (nie kratšia ako 30 sekúnd).

#### *Injekčné podanie:*

Na prevenciu PONV u pediatrických pacientov, ktorí podstupujú operáciu pod celkovou anestéziou, sa môže podať jednorazová dávka ondansetrónu formou pomalej intravenózneho injekcie (nie kratšej ako 30 sekúnd) v dávke 0,1 mg/kg až do maximálnej dávky 4 mg pred, pri alebo po uvedení do anestézie.

Na liečbu PONV po operácii vykonanej v celkovej anestézii u pediatrických pacientov sa môže podať jednorazová dávka ondansetrónu formou pomalej intravenózneho injekcie (nie kratšej ako 30 sekúnd) v dávke 0,1 mg/kg až do maximálnej dávky 4 mg ondansetrónu.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití ondansetrónu na liečbu pooperačného vracania u detí mladších ako 2 roky.

#### *Starší ľudia*

Skúsenosti s použitím ondansetrónu na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania u starších ľudí sú obmedzené, avšak pacienti starší ako 65 rokov, ktorí dostávajú chemoterapiu, dobre znášajú podávanie ondansetrónu.

Pozri tiež časť „Osobitné skupiny pacientov“.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### Porucha funkcie obličiek

U týchto pacientov nie je potrebná žiadna úprava denného dávkovania, intervalu ani spôsobu podávania ondansetrónu.

##### Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene je klírens ondansetrónu podstatne znížený a plazmatický polčas ondansetrónu významne predĺžený. Celková denná dávka ondansetrónu nesmie v prípade týchto pacientov prekročiť dávku 8 mg.

##### Pacienti s poruchou sparteín/debrisočinového metabolizmu

Polčas eliminácie ondansetrónu sa nemení u pacientov považovaných za pomalých metabolizérov sparteínu a debrisočinu. Z toho dôvodu opakované podávanie ondansetrónu týmto pacientom vedie k rovnakej liekovej expozícii ako u celkovej populácie. Nie je potrebná žiadna úprava denného dávkovania ani intervalu podávania.

##### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety prehltajte vcelku a zapite ich pohárom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na iné selektívne antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptora (napr. granisetrón, dolasetrón).

Súbežné užívanie s apomorfínom (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s precitlivosťou na iné selektívne antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptora sa zaznamenali reakcie z precitlivosti na ondansetrón. Respiračné príhody majú byť liečené symptomaticky a lekári im majú venovať zvláštnu pozornosť ako prekursorom reakcií z precitlivosti.

##### Predĺženie QT intervalu

Ondansetrón predlžuje v závislosti od dávky QT interval (pozri časť 5.1). Okrem toho boli u pacientov užívajúcich ondansetrón po uvedení na trh hlásené prípady *torsade de pointes*. U pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu je potrebné sa vyhnúť podávaniu ondansetrónu. Ondansetrón sa má podávať s opatnosťou pacientom, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyskytnúť predĺženie QTc, vrátane pacientov s poruchou rovnováhy elektrolytov, kongestívnym zlyhaním srdca, bradyarytmiami, poruchami srdcového rytmu, poruchami vedenia vzruchu alebo u pacientov liečených antiarytmikami, betablokátormi alebo inými liekmi, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu alebo abnormality elektrolytov. Má sa postupovať s opatnosťou, ak sa ondansetrón podáva pacientom so srdcovými ťažkosťami, ktorí súbežne dostávajú anestéziu. Hypokaliémia a hypomagneziémia majú byť pred podaním ondansetrónu upravené.

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 upozorení na symptómy a príznaky ischémie myokardu.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady opisujúce pacientov so sérotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného duševného stavu, autonómnej nestability a nervovosvalových porúch) po súbežnom užití ondansetrónu a iných sérotonergných liekov (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI)). Ak je liečba ondansetrónom a inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa primerané pozorovanie pacienta.

Keďže je známe, že ondansetrón predlžuje dobu pasáže hrubým črevom, pacienti s prejavmi subakútnej črevnej nepriechodnosti sa majú po podaní ondansetrónu monitorovať.

Ondansetrón nie je indikovaný na profylaxiu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania u detí po vnútrobrušných chirurgických zákrokoch.

Prevenia nevoľnosti a vracania po chirurgickej operácii krčných a nosných mandlí pomocou ondansetrónu môže zakryť prejavy okultného krvácania. Z tohto dôvodu je potrebné týchto pacientov po podaní ondansetrónu pozorne sledovať.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má ondansetrón užívať s opatnosťou.

Filmom obalené tablety ondansetrónu sa nemajú podávať deťom s telesným povrchom menej ako 0,6 m<sup>2</sup>.

##### Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti, ktorým sa podáva ondansetrón s hepatotoxickými chemoterapeutikami, sa majú pozorne sledovať kvôli poruche funkcie pečene.

##### *Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV):*

Pri výpočte dávky na základe mg/kg a podávaní troch dávok v 4-hodinových intervaloch bude celková denná dávka vyššia než v prípade jednorazovej dávky 5 mg/m<sup>2</sup> nasledovanej perorálnou dávkou.

Komparatívna účinnosť týchto dvoch rôznych režimov dávkovania nebola preskúmaná v klinických štúdiách. Krížové porovnávanie štúdií indikuje podobnú účinnosť v oboch režimoch (pozri časť 5.1).

#### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

K dispozícii nie sú žiadne údaje o tom, že ondansetrón indukuje alebo inhibuje metabolizmus iných liekov, ktoré sa s ním zvyčajne podávajú v kombinácii. Špecifické štúdie nepreukázali žiadne interakcie pri podávaní ondansetrónu s alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfínom, lidokaínom, tiopentalom alebo propofolom.

Ondansetrón sa metabolizuje prostredníctvom viacerých enzýmov pečeneového cytochrómového systému P450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Kvôli početnosti enzýmov schopných metabolizovať ondansetrón, enzýmová inhibícia alebo znížená aktivita jedného enzýmu (napr. genetický deficit CYP2D6) sa bežne kompenzuje aktivitou ostatných enzýmov, čo vedie len k minimálnej, prípadne k nevýznamnej zmene celkového klirensu ondansetrónu alebo požiadaviek na dávku.

Užívanie ondansetrónu s liekmi predlžujúcimi QT interval môže viesť k ďalšiemu predĺženiu QT intervalu. Súbežné užívanie ondansetrónu s kardiotoxickými liekmi (napr. antracyklínmi, ako je doxorubicín, daunorubicín alebo trastuzumab), antibiotikami (ako je erytromycín alebo ketokonazol), antiarytmikami (ako je amiodarón) a betablokátormi (ako je atenolol alebo timolol) môže zvýšiť riziko arytmií (pozri časť 4.4).

#### *Sérotonergné lieky (napr.: SSRI a SNRI)*

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli hlásenia opisujúce pacientov so sérotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného duševného stavu, autonómnej nestability a nervovosvalových porúch) po súbežnom užití ondansetrónu a iných sérotonergných liekov (vrátané SSRI a SNRI) (pozri časť 4.4).

#### *Apomorfín*

Na základe hlásení silnej hypotenzie a straty vedomia pri podaní ondansetrónu s apomorfíniom-chloridom je súbežné užívanie ondansetrónu s apomorfínom kontraindikované.

#### *Fenytoín, karbamazepín a rifampicín*

U pacientov liečených silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a rifampicín) sa pozoroval zvýšený perorálny klirens a znížená koncentrácia ondansetrónu v krvi.

#### *Tramadol*

Údaje získané v štúdiách s malým počtom pacientov naznačujú, že ondansetrón môže znižovať analgetickú účinnosť tramadolu.

### **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 rázštetu [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

Štúdie na zvieratách preukázali, že ondansetrón sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Z toho dôvodu sa odporúča, aby matky užívajúce ondansetrón nedojčili svoje deti.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ondansetrón neznižuje výkonnosť v psychomotorických testoch ani nespôsobuje sedáciu. Na základe farmakológie ondansetrónu sa nepredpokladá žiadny nepriaznivý účinok na tieto činnosti.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované 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	(z dostupných údajov)

Veľmi časté, časté a menej časté udalosti boli všeobecne stanovené na základe údajov z klinického skúšania. Zohľadnený bol ich výskyt pri placebe. Zriedkavé a veľmi zriedkavé udalosti boli všeobecne stanovené na základe spontánne hlásených údajov po uvedení lieku na trh.

Nasledujúce frekvencie boli stanovené pri štandardných odporúčaných dávkach ondansetrónu v súlade s indikáciou a liekovou formou.

<b>Nežiaduce účinky lieku podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu</b>	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
<i>Zriedkavé</i>	okamžité reakcie z precitlivenosti, niekedy závažné, vrátane anafylaxie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Veľmi časté</i>	bolesť hlavy
<i>Menej časté</i>	kŕče, poruchy pohybu (vrátane extrapyramídových reakcií ako sú dystonické reakcie a okulogyrická kríza a dyskinéza) <sup>1</sup>
<i>Zriedkavé</i>	závrat počas rýchleho intravenózneho podania
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Zriedkavé</i>	prechodné poruchy zraku (napr. rozmazané videnie) najmä počas intravenózneho podania
<i>Veľmi zriedkavé</i>	prechodná slepota predovšetkým počas intravenózneho podania <sup>2</sup>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
<i>Menej časté</i>	arytmie, bolesť na hrudi s depresiou ST segmentu alebo bez nej, bradykardia
<i>Zriedkavé</i>	predĺženie QT intervalu (vrátane <i>torsade de pointes</i> )

<i>Veľmi zriedkavé</i>	ventrikulárna tachykardia
<i>Neznáme</i>	ischémia myokardu (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy ciev</b>	
<i>Časté</i>	pocity tepla alebo návaly tepla
<i>Menej časté</i>	hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
<i>Menej časté</i>	štikútko
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
<i>Časté</i>	zápcha
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
<i>Menej časté</i>	asymptomatické zvýšenia funkčných pečeňových testov <sup>3</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
<i>Veľmi zriedkavé</i>	toxická kožná vyrážka, vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
<i>Menej časté</i>	svalové kŕče
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
<i>Časté</i>	lokálne reakcie v mieste intravenózneho podania

<sup>1</sup> Pozorované bez definitívneho dôkazu pretrvávajúcich klinických následkov.

<sup>2</sup> Väčšina hlásených prípadov slepoty ustúpila počas 20 minút. Väčšine pacientov boli podané chemoterapeutiká, ktoré obsahovali cisplatinu. Niektoré prípady prechodnej slepoty boli hlásené ako majúce kortikálny pôvod.

<sup>3</sup> Tieto udalosti boli často pozorované u pacientov, ktorým bola podávaná chemoterapia s obsahom cisplatinu.

#### *Pediatrická populácia*

Profily nežiaducich účinkov u detí a dospievajúcich boli porovnateľné s profilmi pozorovanými u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie 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 a prejavy*

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o predávkovaní ondansetrónom. Vo väčšine prípadov boli príznaky podobné tým, ktoré boli hlásené u pacientov užívajúcich odporúčané dávky (pozri časť 4.8). Medzi hlásené prejavy patrili poruchy zraku, závažná zápcha, hypotenzia a vazovagálna príhoda s prechodnou atrioventrikulárnou blokádou II. stupňa.

Ondansetrón predlžuje QT interval v závislosti od dávky. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie EKG.

#### *Pediatrická populácia*

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



### Liečba

Pre ondansetrón nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum, a preto sa pri akomkoľvek podozrení na predávkovanie odporúča symptomatická a podporná liečba.

Ďalšia liečba má pokračovať tak, aby vyhovovala klinickému stavu alebo na základe odporúčaní národného toxikologického centra.

Použitie uragogy pravej (*Uragoga ipecacuanha*) na liečbu predávkovania ondansetrónom sa neodporúča, keďže pacienti pravdepodobne nebudú na liečbu odpovedať kvôli antiemetickému účinku samotného ondansetrónu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká, antagonisty sérotonínu (5-HT<sub>3</sub>)

ATC kód: A04AA01

#### Mechanizmus účinku

Ondansetrón je účinný, vysoko selektívny antagonista 5-HT<sub>3</sub> receptorov. Presný mechanizmus antiemetického a antinauzeálneho účinku nie je známy.

Chemoterapeutiká a rádioterapia môžu spôsobiť uvoľnenie sérotonínu v tenkom čreve, v dôsledku čoho sa aktivuje dávivý reflex stimuláciou aferentných nervových dráh blúdivého nervu prostredníctvom 5-HT<sub>3</sub> receptorov. Ondansetrón tlmí aktiváciu tohto reflexu. Stimulácia aferentných nervových dráh blúdivého nervu môže viesť k uvoľneniu sérotonínu v *area postrema* na spodine IV. mozgovej komory, čo môže taktiež vyvolať vracanie v dôsledku centrálného mechanizmu. Z toho dôvodu je pravdepodobné, že účinok ondansetrónu v liečbe nevoľnosti a vracania vyvolaného cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou je pravdepodobne sprostredkovaný antagonizmom 5-HT<sub>3</sub> receptorov nachádzajúcich sa na neurónoch periférneho aj centrálného nervového systému. Mechanizmus jeho účinku v prevencii a liečbe pooperačnej nevoľnosti a vracania nie je známy, hoci môže byť rovnaký ako pri liečbe nevoľnosti a vracania vyvolaného cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou.

#### Farmakodynamické účinky

Vo farmako-psychologickej štúdií, zahŕňajúcej dobrovoľníkov, ondansetrón nepreukázal žiadne sedatívne účinky.

Ondansetrón neovplyvňuje plazmatické koncentrácie prolaktínu.

Význam ondansetrónu v liečbe vracania vyvolaného opiátmi zatiaľ nie je známy.

#### Predĺženie QT intervalu

Vplyv ondansetrónu na QTc interval sa hodnotil v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanom, skríženom klinickom skúšaní u 58 zdravých dospelých mužov a žien. Dávky ondansetrónu zahŕňajúce 8 mg a 32 mg sa podávali intravenóznou infúziou počas 15 minút. Pri najvyššej skúšanej dávke 32 mg bol maximálny priemerný (horná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti) rozdiel v QTcF v porovnaní s placebom po korekcii oproti východiskovej hodnote 19,6 (21,5) ms. Pri najnižšej testovanej dávke 8 mg bol maximálny priemerný (horná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti) rozdiel v QTcF v porovnaní s placebom po korekcii oproti východiskovej hodnote 5,8 (7,8) ms. V tejto štúdií neboli žiadne merania QTcF dlhšie ako 480 ms a žiadne predĺženie QTcF nebolo dlhšie ako 60 ms. V nameraných PR alebo QRS intervaloch na EKG sa nepozorovali žiadne signifikantné zmeny.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Pediatrická populácia:

*Deti a dospievajúci (vo veku od 1 do 17 rokov)*

#### Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV)

Účinnosť ondansetrónu pri kontrole vracania a nevoľnosti indukovanej chemoterapiou rakoviny sa vyhodnocovala v dvojito zaslepenom randomizovanom skúšaní u 415 pacientov vo veku od 1 do 18 rokov (S3AB3006). V dňoch chemoterapie bol pacientom podaný ondansetrón v dávke 5 mg/m<sup>2</sup> intravenózne + ondansetrón 4 mg perorálne po 8 až 12 hodinách alebo ondansetrón v dávke 0,45 mg/kg intravenózne + placebo perorálne po 8 až 12 hodinách. Po chemoterapii bola obidvom skupinám podávaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas 3 dní. Úplná kontrola vracania počas najhoršieho dňa chemoterapie bola 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenózne + 4 mg ondansetrónu perorálne) a 41 % (0,45 mg/kg intravenózne + placebo perorálne). Po chemoterapii bola obidvom skupinám podávaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas 3 dní. Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nepozorovali rozdiely v celkovom výskyte a povahe nežiaducich účinkov.

Dvojito zaslepené randomizované placebom kontrolované skúšanie (S3AB4003) u 438 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov preukázalo úplnú kontrolu vracania počas najhoršieho dňa chemoterapie u:

- 73 % pacientov, keď bol ondansetrón podávaný intravenózne v dávke 5 mg/m<sup>2</sup> intravenózne spolu s 2 až 4 mg dexametazónu perorálne,
- 71 % pacientov, keď bol ondansetrón podávaný ako sirup v dávke 8 mg + 2 až 4 mg dexametazónu perorálne v dňoch chemoterapie.

Po chemoterapii bola obidvom skupinám podávaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas 2 dní. Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nepozorovali rozdiely v celkovom výskyte a povahe nežiaducich účinkov.

Účinnosť ondansetrónu u 75 detí vo veku 6 až 48 mesiacov bola preskúmaná v rámci otvorenej, nekomparatívnej a jednoramennej štúdií (S3A40320). Všetkým deťom boli podané tri dávky 0,15 mg/kg intravenózneho ondansetrónu 30 minút pred začiatkom chemoterapie a potom 4 a 8 hodín po prvej dávke. Úplná kontrola vracania sa dosiahla u 56 % pacientov.

Ďalšia otvorená, nekomparatívna jednoramenná štúdia (S3A239) skúmala 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 u detí vo veku ≥ 12 rokov (celkový počet detí n = 28). Úplná kontrola vracania sa dosiahla u 42 % pacientov.

#### Prevenia pooperačnej nevoľnosti a vracania (PONV)

Účinnosť jednorazovej dávky ondansetrónu pri prevencii pooperačnej nevoľnosti a vracania sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdií u 670 detí vo veku od 1 do 24 mesiacov (postkonceptuálny vek ≥ 44 týždňov, hmotnosť ≥ 3 kg). U zahrnutých subjektov bol naplánovaný elektívny chirurgický zákrok v celkovej anestézii a ich stav ASA bol ≤ III. Jednorazová dávka ondansetrónu v koncentrácii 0,1 mg/kg bola podaná do piatich minút po indukcii anestézie. Pomer subjektov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna epizóda vracania počas 24-hodinového obdobia hodnotenia (ITT), bol vyšší u pacientov s placebom než u pacientov prijímajúcich ondansetrón (28 %, resp. 11 % p < 0,0001).

Štyri dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie sa vykonali u 1 469 pediatrických pacientov (vo veku 2 až 12 rokov), ktorí podstúpili celkovú anestéziu. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s jednorazovými intravenóznymi dávkami ondansetrónu (0,1 mg/kg u pediatrických pacientov s hmotnosťou 40 kg alebo menej, 4 mg u pediatrických pacientov s hmotnosťou viac ako 40 kg; počet

pacientov = 735) alebo s placebo (počet pacientov = 734). Študované liečivo sa podávalo po dobu aspoň 30 sekúnd, bezprostredne pred alebo po indukciu anestézie. Ondansetrón bol signifikantne účinnejší v prevencii nauzey a vracania ako placebo. Výsledky týchto štúdií sú zhrnuté v Tabuľke č. 3.

*Tabuľka 3: prevencia a liečba PONV u pediatrických pacientov – odpoveď na liečbu počas 24 hodín*

Štúdia	Koncový bod	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, záchranu alebo ukončenia

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri opakovanom podávaní ondansetrónu sa jeho farmakokinetické vlastnosti nemenia.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ondansetrón pasívne a úplne vstrebáva v tráviacom trakte a podlieha metabolizmu prvého prechodu pečeňou. Maximálne plazmatické koncentrácie cca 30 ng/ml sa dosiahnu približne 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 prvého prechodu pečeňou pri vyšších perorálnych dávkach.

Priemerná biologická dostupnosť u zdravých mužov po perorálnom podaní jednorazovej 8 mg tablety je približne 55 až 60 %.

Biologická dostupnosť po perorálnom podaní sa mierne zvyšuje v prítomnosti potravy, avšak antacidá na ňu nemajú žiadny vplyv.

### Distribúcia

Ondansetrón sa viaže na plazmatické bielkoviny v rozsahu 70-76 %.

Eliminácia ondansetrónu je podobná po perorálnom, intramuskulárnom a intravenóznom podaní, pričom distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 140 hodín.

Medzi plazmatickou koncentráciou ondansetrónu a jeho antiemetickým účinkom sa nepozorovala priama súvislosť.

Ondansetrón sa eliminuje zo systémovej cirkulácie, najmä pečenným metabolizmom, prostredníctvom viacerých enzýmových dráh. Deficit enzýmu CYP2D6 (debrisochinový polymorfizmus) nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku ondansetrónu.

### Eliminácia

Menej ako 5 % z absorbovanej dávky sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Eliminácia ondansetrónu je podobná po perorálnom, intramuskulárnom a intravenóznom podaní, pričom terminálny polčas je približne 3 hodiny.

## *Osobitné skupiny pacientov*

### Pohlavie

Rozdiely týkajúce sa pohlavia sa preukázali pri eliminácii ondansetrónu, u žien s vyššou rýchlosťou a rozsahom absorpcie po perorálnom podaní a zníženým systémovým klírensom a distribučným objemom (upravený podľa hmotnosti).

### Deti a dospievajúci (vo veku od 1 mesiaca do 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku od 1 do 4 mesiacov (n=19) podstupujúcich zákrok bol klírens normalizovaný na hmotnosť približne o 30 % pomalší než u pacientov vo veku od 5 do 24 mesiacov (n=22), ale porovnateľný s pacientmi vo veku od 3 do 12 rokov. Priemerný nahlásený polčas u populácie pacientov vo veku od 1 do 4 mesiacov bol 6,7 hodiny v porovnaní s 2,9 hodiny u pacientov vo veku od 5 do 24 mesiacov a od 3 do 12 rokov. Rozdiely vo farmakokinetických parametroch populácie pacientov vo veku od 1 do 4 mesiacov je možné čiastočne vysvetliť vyššou percentuálnou hodnotou celkového obsahu vody v tele u novorodencov a detí a vyšším distribučným objemom pre vo vode rozpustné lieky, ako ondansetrón.

U pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 rokov, ktorí podstúpili elektívny operačný výkon v celkovej anestézii, boli absolútne hodnoty klírnsu a distribučného objemu ondansetrónu nižšie v porovnaní s hodnotami u dospelých pacientov. Hodnoty oboch parametrov lineárne rástli spolu s rastúcimi hodnotami hmotnosti a vo veku 12 rokov sa hodnoty približovali hodnotám mladých dospelých jedincov. Keď boli hodnoty klírnsu a distribučného objemu normalizované podľa telesnej hmotnosti, hodnoty týchto parametrov boli v populáciách rôznych vekových skupín podobné. Použitie dávkovania na základe telesnej hmotnosti kompenzuje zmeny spojené s vekom a je efektívne pri normalizovaní systémovej expozície u pediatrických pacientov.

Farmakokinetická analýza populácie sa vykonala u 428 jedincov (pacienti s rakovinou, pacienti s chirurgickým zákrokom a zdraví dobrovoľníci) vo veku 1 mesiac až 44 rokov po intravenóznom podaní ondansetrónu. Na základe tejto analýzy bola systémová expozícia (AUC) ondansetrónu po perorálnom alebo intravenóznom podaní u detí a dospievajúcich porovnateľná s dospelými s výnimkou dojčiat vo veku 1 až 4 mesiace. Objem súvisel s vekom a bol nižší u dospelých ako u dojčiat a detí. Klírens súvisel s hmotnosťou, ale nie s vekom, s výnimkou dojčiat vo veku 1 až 4 mesiace. Je ťažké dospieť k záveru, či došlo k ďalšiemu zníženiu klírnsu v súvislosti s vekom u dojčiat vo veku 1 až 4 mesiace alebo jednoducho prirodzenou variabilitou vzhľadom na nízky počet jedincov sledovaných v tejto vekovej skupine. Vzhľadom na to, že pacienti vo veku menej ako 6 mesiacov dostanú len jednu dávku pri PONV, znížený klírens nie je pravdepodobne klinicky relevantný.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 15-60 ml/min) dochádza po intravenóznom podaní ondansetrónu k zníženiu celkového klírnsu a distribučného objemu, čo vedie k miernemu, avšak klinicky nevýznamnému predĺženiu eliminačného polčasu (5,4 h). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí si vyžadovali pravidelnú dialýzu (sledovanie v období medzi dialýzami), sa po intravenóznom podaní v podstate nezmenila farmakokinetika ondansetrónu.

### Starší ľudia

Skoré štúdie fázy I so zdravými staršími dobrovoľníkmi dokázali malé, vekom podmienené zníženie klírnsu a predĺženie eliminačného polčasu ondansetrónu. Široká interindividuálna variabilita však mala za následok značné prekryvanie sa farmakokinetických parametrov medzi mladými (vo veku < 65 rokov) a staršími (vo veku ≥ 65 rokov) osobami a nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi mladými a staršími onkologickými pacientmi zaradenými do klinických skúšaní zameraných na CINV, ktoré by podporovali odporúčanie odlišných dávok pre starších pacientov.

Na základe nedávneho modelovania plazmatickej koncentrácie ondansetrónu a vzťahu medzi expozíciou a odpoveďou sa u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov v porovnaní s mladými dospelými predpokladá väčší vplyv na QTcF interval. Pre pacientov starších ako 65 rokov a starších ako 75 rokov sú pre intravenózne podávanie poskytnuté osobitné informácie týkajúce sa dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Po perorálnom, intravenóznom alebo intramuskulárnom podaní, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, sa výrazne znižuje systémový klírens ondansetrónu, predlžuje sa polčas jeho eliminácie (15-32 hodín) a perorálna biologická dostupnosť dosahuje 100 % v dôsledku zníženia presystémového metabolizmu. Farmakokinetika ondansetrónu po podaní čapíkov sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nehodnotila.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Ondansetrón a jeho metabolity sa akumulujú v mlieku potkanov, pričom pomer jeho koncentrácie v mlieku a plazme bol 5,2.

V štúdií s klonovanými iónovými kanálmi ľudského srdca sa zistilo, že ondansetrón v klinicky relevantných koncentráciách môže ovplyvniť fázu srdcovej repolarizácie akčného potenciálu prostredníctvom inhibície draslíkových kanálov hERG. Klinický význam tohto poznatku nie je známy. Predĺženie QT intervalu závislé od dávky sa zaznamenalo v detailnej štúdií QT intervalu na ľudských dobrovoľníkoch (pozri časť 5.1).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
hydrolyzát kukuričného škrobu  
magnéziumstearát

#### Obal tablety:

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
hydroxypropylcelulóza  
makrogol  
sorbitanoleát  
kyselina sorbová  
vanilín  
chinolínová žltá (E104)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PVC/Al)

Veľkosti balenia:

3, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 200, 300 a 500 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

20/0415/05-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2010

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022