

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml raztopina za infundiranje
Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml raztopina za infundiranje
1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,08 mg ondansetrona (v obliki klorida dihidrata).
Ena steklenica s 50 ml raztopine vsebuje 4 mg ondansetrona.
Ena steklenica s 100 ml raztopine vsebuje 8 mg ondansetrona.

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml raztopina za infundiranje
1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,16 mg ondansetrona (v obliki klorida dihidrata).
Ena steklenica s 50 ml raztopine vsebuje 8 mg ondansetrona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 3,57 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina, praktično brez delcev.

pH: 3,3 – 4,0

Osmolalnost: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravilo Ondansetron Kabi je indicirano za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča citotoksična kemoterapija ali radioterapija.

Zdravilo Ondansetron Kabi je indicirano tudi za preprečevanje in zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja.

Pediatrična populacija:

Zdravilo Ondansetron Kabi je indicirano za obvladovanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja pri otrocih, starih ≥ 6 mesecev, in za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih, starih ≥ 1 mesec.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za intravensko infundiranje.

Odmerjanje

Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije ali radioterapije

Odrasli

Emetogeni potencial zdravljenja rakavih obolenj je odvisen od odmerkov in kombinacij uporabljene kemoterapije in radioterapije. Način uporabe in odmerjanje zdravila Ondansetron Kabi morata biti prilagodljiva v razponu 8-32 mg na dan in izbrana, kot je opisano v nadaljevanju.

Emetogena kemoterapija in radioterapija:

Bolniki, ki prejemajo emetogeno kemoterapijo ali radioterapijo, lahko prejemajo ondansetron intravensko ali peroralno.

Priporočeni odmerek ondansetrona je 8 mg, ki ga bolnik prejme v obliki 15-minutne intravenske infuzije tik pred začetkom zdravljenja.

Za preprečevanje zakasnele ali podaljšane emeze po prvih 24 urah je priporočeno zdravljenje s farmacevtskimi oblikami ondansetrona za peroralno ali rektalno uporabo.

Za peroralno ali rektalno uporabo glejte SmPC za ondansetron v obliki tablet oziroma svečk.

Močno emetogena kemoterapija, npr. veliki odmerki cisplatina

Zdravilo Ondansetron Kabi se lahko uporabi v enkratnem odmerku 8 mg v obliki 15-minutne intravenske infuzije tik pred kemoterapijo. Odmerkov nad 8 mg in do največ 16 mg ondansetrona ne smemo infundirati v manj kot 15 minutah. Enkratnega odmerka, večjega od 16 mg, se ne sme dati zaradi tveganja za od odmerka odvisnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Bolnikom, ki prejemajo močno emetogeno kemoterapijo, lahko damo odmerek 8 mg v obliki 15-minutne intravenske infuzije tik pred kemoterapijo, nato pa še dva intravenska odmerka 8 mg v razmaku štirih ur ali v obliki neprekinjene infuzije s hitrostjo 1 mg/uro, ki traja do 24 ur.

Učinkovitost zdravila Ondansetron Kabi pri močno emetogeni kemoterapiji lahko povečamo z dodatkom enkratnega intravenskega odmerka 20 mg natrijevega deksametazonfosfata, ki ga apliciramo pred kemoterapijo.

Za preprečevanje zakasnele ali podaljšane emeze po prvih 24 urah je priporočeno zdravljenje s farmacevtskimi oblikami ondansetrona za peroralno ali rektalno uporabo.

Za peroralno ali rektalno uporabo glejte SmPC za ondansetron v obliki tablet oziroma svečk.

Pediatrična populacija

S kemoterapijo povzročena navzea in bruhanje pri otrocih, starih ≥ 6 mesecev, in mladostnikih: Odmerek za preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja je mogoče izračunati na podlagi telesne površine ali telesne mase - glejte spodaj. V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih so ondansetron, razredčen v 25 do 50 ml fiziološke raztopine ali druge kompatibilne infuzijske raztopine, infundirali v trajanju najmanj 15 minut z intravensko infuzijo. Ker je to zdravilo že razredčeno in pripravljeno za uporabo, nadaljnje redčenje ni potrebno.

Pri odmerkih, izračunanih na podlagi telesne mase, so skupni dnevni odmerki večji kot pri odmerkih, izračunanih na podlagi telesne površine (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Ondansetron Kabi je potrebno infundirati intravensko v trajanju najmanj 15 minut.

O uporabi ondasetrona za preprečevanje s kemoterapijo povzročene zakasnele ali podaljšane navzee in bruhanja pri otrocih ni podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj.

O uporabi ondasetrona pri z radioterapijo povzročeni navzei in bruhanju pri otrocih ni podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj.

Odmerjanje glede na telesno površino:

Zdravilo Ondansetron Kabi je treba uporabiti tik pred kemoterapijo v enkratnem intravenskem odmerku 5 mg/m². Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

Peroralna uporaba se lahko začne 12 ur po intravenskem odmerku in jo je mogoče nadaljevati do 5 dni (glejte preglednico 1).

Celotni odmerek, uporabljen v 24 urah (v razdeljenih odmerkih), ne sme preseči odmerka za odrasle, ki znaša 32 mg.

Preglednica 1: Odmerjanje na podlagi telesne površine za s kemoterapijo povzročeno navzeo in bruhanje – otroci, stari ≥ 6 mesecev, in mladostniki^a

Telesna površina	1. dan ^{b,c}	2. - 6. dan ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. in 2 mg v sirupu po 12 urah	2 mg v sirupu vsakih 12 ur
≥ 0,6 m ² do ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. in 4 mg v sirupu ali tableti po 12 urah	4 mg v sirupu ali tableti vsakih 12 ur
> 1,2 m ²	5 mg/m ² ali 8 mg i.v. in 8 mg v sirupu ali tableti po 12 urah	8 mg v sirupu ali tableti vsakih 12 ur

a Vse farmacevtske oblike morda niso na voljo.

b Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

c Celotni odmerek v 24 urah (apliciran v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Odmerjanje glede na telesno maso:

Pri odmerkih, izračunanih na podlagi telesne mase, so skupni dnevni odmerki večji kot pri odmerkih, izračunanih na podlagi telesne površine (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Ondansetron Kabi je treba uporabiti tik pred kemoterapijo v enkratnem intravenskem odmerku 0,15 mg/kg. Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg. V razmiku 4 ur je mogoče uporabiti dva dodatna intravenska odmerka. Celotni odmerek v 24 urah (v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Peroralna uporaba se lahko začne 12 ur po intravenskem odmerku in jo je mogoče nadaljevati do 5 dni (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Odmerjanje na podlagi telesne mase za s kemoterapijo povzročeno navzeo in bruhanje - otroci, stari ≥ 6 mesecev, in mladostniki^a

Telesna masa	1. dan ^{b,c}	2. - 6. dan ^c
≤ 10 kg	do 3 odmerke po 0,15 mg/kg i.v. vsake 4 ure	2 mg v sirupu vsakih 12 ur
> 10 kg	do 3 odmerke po 0,15 mg/kg i.v. vsake 4 ure	4 mg v sirupu ali tableti vsakih 12 ur

- a Vse farmacevtske oblike morda niso na voljo.
- b Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.
- c Celotni odmerek v 24 urah (apliciran v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Starejši

Vse intravenske odmerke je potrebno infundirati najmanj 15 minut.
Pri bolnikih, starih od 65 do 74 let, se lahko upošteva režim odmerjanja za odrasle.
Pri bolnikih, starejših od 75 let, začetni intravenski odmerek zdravila Ondansetron Kabi ne sme presegati 8 mg.

Po začetnem odmerku 8 mg lahko apliciramo dva nadaljnja intravenska odmerka po 8 mg v razmaku najmanj štirih ur (glejte poglavje 5.2).

Posebne populacije bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Prilagajanje dnevnih odmerkov, pogostnosti odmerjanja ali načina dajanja zdravila ni potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja jeter je očistek ondansetrona znatno zmanjšan, serumska razpolovna doba pa znatno podaljšana. Pri teh bolnikih skupni dnevni odmerek ne sme preseči 8 mg.

Bolniki, ki slabo presnavljajo spartein/debrizokin

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in debrizokin razpolovni čas izločanja ondansetrona ni spremenjen, zato se izpostavljenost zdravilu pri ponavljajočih se odmerkih ne razlikuje od izpostavljenosti pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

Pooperacijska navzea in bruhanje

Odrasli:

Preprečevanje pooperacijske navzee in bruhanja

Priporočeni odmerek zdravila Ondansetron Kabi za preprečevanje navzee in bruhanja po operaciji je enkratni 4 mg odmerek, ki ga bolnik prejme ob uvodu v anestezijo.

Zdravljenje dokazane pooperacijske navzee in bruhanja

Za zdravljenje dokazane pooperacijske navzee in bruhanja je priporočen enkratni odmerek 4 mg.

Pediatrična populacija

Pooperacijska navzea in bruhanje pri otrocih, starih ≥ 1 mesec, in mladostnikih

Za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se operacija izvaja pod splošno anestezijo, se lahko aplicira enkratni odmerek zdravila Ondansetron Kabi v odmerku 0,1 mg/kg do največ 4 mg, in sicer pred, ob ali po uvodu v anestezijo.

Za zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se operacija izvaja pod splošno anestezijo, se lahko aplicira enkratni odmerek zdravila Ondansetron Kabi v odmerku 0,1 mg/kg do največ 4 mg.

Podatki o uporabi ondansetrona za zdravljenje pooperativnega bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let, niso na voljo.

Starejši

Izkušnje o uporabi zdravila Ondansetron Kabi za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri starejših so omejene, vendar bolniki, starejši od 65 let, ki prejemajo kemoterapijo, ondansetron dobro prenašajo.

Posebne populacije bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Prilagajanje dnevnih odmerkov, pogostnosti odmerjanja ali načina dajanja zdravila ni potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja jeter je očistek ondansetrona znatno zmanjšan, serumski razpolovni čas pa znatno podaljšan. Pri teh bolnikih skupni dnevni odmerek (apliciran peroralno ali parenteralno) ne sme preseči 8 mg.

Bolniki, ki slabo presnavljajo spartein/debrizokin

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in debrizokin razpolovni čas izločanja ondansetrona ni spremenjen, zato se izpostavljenost zdravilu pri ponavljajočih se odmerkih ne razlikuje od izpostavljenosti pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ondansetron ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za druge selektivne antagoniste 5-HT₃ receptorjev, so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij.

Respiratorne dogodke je treba zdraviti simptomatsko. Zdravniki morajo biti nanje posebno pozorni in jih morajo obravnavati kot predhodnike preobčutljivostnih reakcij.

Ondansetron povzroči od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so v obdobju trženja poročali o primerih *torsade de pointes* pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron. Ondansetrona ne uporabljajte pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega intervala QT.

Ondansetron je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so kdaj imeli podaljšanje QTc ali se jim takšno podaljšanje lahko pojavi, vključno z bolniki z motnjami ravnovesja elektrolitov, kongestivnim srčnim popuščanjem, bradikardnimi motnjami srčnega ritma ter bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali motnje ravnovesja elektrolitov.

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z ondansetronom, so poročali o primerih miokardne ishemije. Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri intravenskem dajanju, so se simptomi pojavili takoj po aplikaciji ondansetrona. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome miokardne ishemije.

Pred pričetkom zdravljenjem z ondansetronom je potrebno uravnati hipokaliemijo in hipomagneziemijo.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih bolnikov s serotoninimskim sindromom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI)). Če je sočasno zdravljenje z ondansetronom in drugimi serotonergičnimi zdravili klinično utemeljeno, je bolnika priporočljivo ustrezno opazovati.

Znano je, da ondansetron upočasni peristaltiko debelega črevesa, zato moramo bolnike s simptomi subakutne črevesne zapore po dajanju zdravila Ondansetron Kabi nadzorovati.

Pri bolnikih z adenotonzilarno operacijo lahko uporaba ondansetrona za preprečitev navzee in bruhanja prikrije okultno krvavitev. Zato je treba takšne bolnike po uporabi ondansetrona skrbno spremljati.

Natrij

To zdravilo vsebuje 357 mg natrija na 100 ml, kar ustreza 17,9 % največjega dnevnega vnosa pri odraslih, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 178,5 mg natrija na 50 ml, kar ustreza 8,9 % največjega dnevnega vnosa pri odraslih, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija:

Pediatrične bolnike, ki dobivajo ondansetron skupaj s hepatotoksičnimi kemoterapevtiki, je treba natančno nadzorovati glede okvarjenega delovanja jeter.

S kemoterapijo povzročena navzea in bruhanje

Če je odmerek izračunan na podlagi mg/kg telesne mase in uporabljen v treh odmerkih v 4-urnih razmakih, bo celotni dnevni odmerek večji, kot če je uporabljen en sam odmerek 5 mg/m², ki mu sledi peroralen odmerek. Primerjalna učinkovitost teh dveh odmernih shem ni raziskana v kliničnih preskušanjih. Navzkrižna primerjava preskušanj nakazuje podobno učinkovitost obeh shem (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov, da ondansetron bodisi inducira bodisi zavira presnovo drugih zdravil, ki jih pogosto uporabljamo sočasno z njim. S posebnimi študijami so dokazali, da pri sočasnem dajanju ondansetrona in alkohola, temazepama, furosemida, alfentanila, tramadola, morfina, lignokaina, tiopentala ali propofola ne prihaja do interakcij.

Ondansetron se presnavlja v jetih s pomočjo številnih encimov citokroma P-450, npr. CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2. Ker se ondansetron lahko presnavlja s številnimi presnovnimi encimi, se inhibicija ali zmanjšana aktivnost enega encima (npr. genetsko pomanjkanje encima CYP2D6) običajno kompenzira z drugimi encimi, zato je sprememba celokupnega očistka ondansetrona majhna oziroma nepomembna in prilagajanje potrebnega odmerka ni potrebno.

Pri sočasni uporabi ondansetrona z zdravili, ki podaljšajo interval QT in/ali povzročijo motnje ravnovesja elektrolitov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila Ondansetron Kabi skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, lahko povzroči dodatno podaljšanje intervala QT. Sočasna uporaba zdravila Ondansetron Kabi s kardiotoksičnimi zdravili (npr. antraciklini kot so doksorubicin, daunorubicin ali trastuzimab), antibiotiki (npr. eritromicin), antimikotiki (npr. ketokonazol), antiaritmiki (npr. amiodaron) in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. atenolol ali timolol) lahko poveča tveganje za pojav aritmij (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so bili opisani primeri bolnikov s serotoninim sindromom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI)) (glejte poglavje 4.4.).

Apomorfin

Na podlagi poročil o globoki hipotenziji in izgubi zavesti pri sočasni uporabi ondansetrona z apomorfinijevim kloridom je sočasna uporaba z apomorfinom kontraindicirana.

Fenitoin, karbamazepin in rifampicin

Pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom ali rifampicinom), se je očistek peroralno danega ondansetrona povečal, koncentracije ondansetrona v krvi pa zmanjšale.

Tramadol

Podatki iz neobsežnih študij kažejo, da lahko ondansetron zmanjša analgetični učinek tramadola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi kontracepcije.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj iz epidemioloških študij pri ljudeh obstaja sum, da ondansetron povzroča orofacialne malformacije, kadar se jemlje v prvem trimesečju nosečnosti.

V kohortni študiji, v kateri so spremljali 1,8 milijona nosečnosti, je bila uporaba ondansetrona v prvem trimesečju povezana s povečanim tveganjem za razcep ustnice in/ali neba (3 dodatni primeri na 10.000 zdravljenih žensk, prilagojeno relativno tveganje, 1,24, (95-odstotni IZ 1,03-1,48)).

Razpoložljive epidemiološke študije o srčnih malformacijah kažejo nasprotujoče si rezultate. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Ondansetrona se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti.

Dojenje

S testi je bilo dokazano, da ondansetron prehaja v mleko doječih živali. Materam, ki prejemajo ondansetron, se dojenje odsvetuje.

Plodnost

Podatkov o vplivu ondansetrona na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ondansetron Kabi nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

S psihomotoričnimi testi je bilo dokazano, da ondansetron ne vpliva na psihomotorične sposobnosti in ne povzroča sedacije. Glede na farmakologijo ondansetrona ni pričakovati škodljivih učinkov na takšne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Zelo pogosti, pogosti in občasni učinki so bili v glavnem ugotovljeni na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj. Upoštevana je tudi pojavnost pri placebo. Redki in zelo redki učinki pa so bili v glavnem ugotovljeni na podlagi podatkov pridobljenih v obdobju trženja zdravila.

Pogostnost, navedena v nadaljevanju, je bila ocenjena pri uporabi standardnih priporočenih odmerkov ondansetrona glede na indikacijo in farmacevtsko obliko. Profila neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih sta bila primerljiva s profilom pri odraslih.

<u>Zelo pogosti</u> $\geq 1/10$	<u>Pogosti</u> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<u>Občasni</u> $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	<u>Redki</u> $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	<u>Zelo redki</u> $< 1/10\ 000$	<u>Neznana</u>
Bolezni imunskega sistema					
			Takošnje preobčutljivostne reakcije, ki so včasih hude, vključno z anafilaksijo ¹		
Bolezni živčevja					
Glavobol		Epileptični napadi, gibalne motnje (vključno z ekstrapiramidnimi reakcijami, kot so distonične reakcije, okulogirna kriza in diskinezija) ²	Omotica med hitro intravensko aplikacijo		
Očesne bolezni					
			Prehodne motnje vida (npr. zamegljen vid), predvsem med intravensko aplikacijo	Prehodna oslepelost, predvsem med intravensko aplikacijo ³	
Srčne bolezni					
		Aritmije, bolečina v prsih z depresijo segmenta ST ali brez, bradikardija	Podaljšanje intervala QTc (vključno s <i>torsade de pointes</i>)		Miokardna ishemija (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni					
	Občutek toplote ali zardevanje	Hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koža in mediastinalnega prostora					
		Kolcanje			

<u>Zelo pogosti</u> ≥ 1/10	<u>Pogosti</u> ≥ 1/100 do < 1/10	<u>Občasni</u> ≥ 1/1000 do < 1/100	<u>Redki</u> ≥ 1/10 000 do < 1/1000	<u>Zelo redki</u> < 1/10 000	<u>Neznana</u>
Bolezni prebavil					
	Zaprte				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					
		Asimptomatsko povečane vrednosti testov jetrne funkcije ⁴			
Bolezni kože in podkožja					
				Toksični kožni izpuščaj (vključno s toksično epidermalno nekrolizo)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
	Lokalne reakcije na mestu injiciranja, še zlasti pri večkratni aplikaciji				

1. Anafilaksija je lahko smrtno nevarna. Opažene so bile tudi preobčutljivostne reakcije pri bolnikih, pri katerih so se ti simptomi pojavili pri uporabi drugega selektivnega antagonist 5HT₃ receptorja.
2. Opažen brez dokončnih dokazov o trajnih kliničnih posledicah.
3. V večini primerov je slepota minila v 20 minutah. Večina bolnikov je dobila kemoterapevtike, vključno s cisplatinom. Nekateri primeri prehodne slepote so bili kot kortikalnega izvora.
4. Te dogodke so pogosto opažali pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo s cisplatinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušnje je s prevelikim odmerjanjem ondansetrona so omejene. V večini primerov so bili simptomi prevelikega odmerjanja podobni simptomom, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke ondansetrona (glejte poglavje 4.8). Poročali so o pojavu simptomov, ki vključujejo motnje vida, hudo konstipacijo, hipotenzijo in vazovagalno epizodo s prehodno AV blokado druge stopnje.

Ondansetron podaljša interval QT odvisno od odmerka. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiv elektrokardiografski nadzor.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 12 mesecev do 2 let, so po nenamernem prevelikem peroralnem odmerjanju ondansetrona (prekoračen ocenjen vnos 4 mg/kg), poročali o pojavu simptomov značilnih za serotonininski sindrom.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za ondansetron ni. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

Uporaba ipekakuanje pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ondansetrona ni priporočljiva, saj ni verjetno, da bi se bolniki nanjo odzvali zaradi antiemetičnega delovanja ondansetrona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti; antagonisti serotoninских 5-HT₃ receptorjev, oznaka ATC: A04AA01

Mehanizem delovanja

Ondansetron je močan, visoko selektiven antagonist 5-HT₃ receptorjev.

Natančen mehanizem njegovega delovanja pri preprečevanju navzee in bruhanja ni znan.

Kemoterapevtiki in radioterapija lahko sprožijo sproščanje 5-HT v tankem črevesu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnega nitja vagusa preko 5-HT₃ receptorjev. Ondansetron zavira začetek omenjenega refleksa. Aktivacija aferentnega nitja vagusa lahko sproži tudi sproščanje 5-HT v *arei postremi*, ki leži na dnu četrtega ventrikla, kar lahko preko centralnega mehanizma tudi prispeva k emezi. Delovanje ondansetrona pri preprečevanju navzee in bruhanja zaradi citotoksične kemoterapije ali radioterapije je tako verjetno posledica antagonističnega delovanja na 5-HT₃ receptorje tako v perifernem kot centralnem živčnem sistemu.

Mehanizmi delovanja pri pooperacijski navzei in bruhanju niso znani, vendar pa so verjetno podobni kot pri navzei in bruhanju zaradi citotoksične kemoterapije.

Ondansetron ne vpliva na plazemske koncentracije prolaktina.

Vloga ondansetrona pri bruhanju, ki ga sprožijo opiati, še ni znana.

Podaljšanje intervala QT

Vpliv ondansetrona na interval QTc je bil ocenjen v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in pozitivno učinkovino (moksifloksacin) kontrolirani, navzkrižni študiji z 58 zdravimi odraslimi moškimi in ženskami. 8 mg in 32 mg odmerki ondansetrona so bili infundirani intravensko v 15-minutnem obdobju. Pri najvišjem testiranem odmerku 32 mg je bila največja srednja (zgornja meja 90 % IZ) razlika med QTcF in placebom po popravku od izhodišča 19,6 (21,5) msek. Pri najnižjem testiranem odmerku 8 mg je bila največja srednja (zgornja meja 90 % IZ) razlika med QTcF in

placebom po popravku od izhodišča 5,8 (7,8) msek. V tej študiji ni nobena meritev QTcF preseгла 480 msek in noben interval QTcF ni bil podaljšan za več kot 60 msek. V izmerjenih elektrokardiografskih intervalih PR ali QRS niso opazili bistvenih sprememb.

Pediatrična populacija

S kemoterapijo povzročena navzea in bruhanje

Učinkovitost ondansetrona za obvladanje navzee in bruhanja, povzročenih s kemoterapijo zaradi zdravljenja raka, so ocenili v dvojno slepem randomiziranem preskušanju pri 415 bolnikih, starih od 1 do 18 let (S3AB3006). Na dan kemoterapije so bolniki dobili bodisi ondansetron 5 mg/m² intravensko + ondansetron 4 mg peroralno po 8 do 12 urah ali ondansetron 0,45 mg/kg intravensko + placebo peroralno po 8 do 12 urah. Po kemoterapiji sta obe skupini dobivali 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 3 dni. Popolno obvladanje bruhanja na najslabši dan kemoterapije je bilo 49 % (5 mg/m² intravensko + ondansetron 4 mg peroralno) in 41 % (0,45 mg/kg intravensko + placebo peroralno). Po kemoterapiji sta obe skupini dobivali 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 3 dni. Neželeni učinki se med obema terapevtskima skupinama niso razlikovali ne po celotni pogostnosti in ne po naravi.

Dvojno slepo randomizirano, s placebom kontrolirano preskušanje (S3AB4003) pri 438 bolnikih, starih od 1 do 17 let, je pokazalo popolno obvladanje bruhanja na najslabši dan kemoterapije pri:

- 73 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen intravensko v odmerku 5 mg/m² skupaj z 2 do 4 mg deksametazona peroralno
- 71 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen kot sirup v odmerku 8 mg skupaj z 2 do 4 mg deksametazona peroralno na dan kemoterapije.

Po kemoterapiji sta obe skupini dobivali 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 2 dni. Neželeni učinki se med obema terapevtskima skupinama niso razlikovali ne po celotni pogostnosti in ne po naravi.

Učinkovitost ondansetrona pri 75 otrocih, starih od 6 do 48 mesecev, so raziskali v odprti, neprimerjalni študiji z enim krakom (S3A40320). Vsi otroci so dobili tri odmerke po 0,15 mg/kg ondansetrona intravensko, aplicirane 30 minut pred začetkom kemoterapije in potem v presledku štiri in osem ur po prvem odmerku. Popolno obvladanje bruhanja je bilo doseženo pri 56 % bolnikov.

Druga odprta, neprimerjalna študija z enim krakom (S3A239) je raziskala učinkovitost enega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg ondansetrona, ki sta mu sledila dva peroralna odmerka ondansetrona po 4 mg pri otrocih, starih < 12 let, in po 8 mg pri otrocih, starih ≥ 12 let (celotno število otrok n = 28). Popolno obvladanje bruhanja je bilo doseženo pri 42 % bolnikov.

Pooperacijska navzea in bruhanje

Učinkovitost enkratnega odmerka ondansetrona za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja so raziskali v randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 670 otrocih, starih od 1 do 24 mesecev (postkonceptijska starost ≥ 44 tednov, telesna masa ≥ 3 kg). Vključeni preiskovanci so imeli predvideno elektivno operacijo v splošni anesteziji in so imeli status ≤ III po ASA (American Society of Anesthesiologists) klasifikaciji. En sam odmerek ondansetrona 0,1 mg/kg je bil uporabljen v petih minutah po indukciji anestezije. Delež preiskovancev, ki so imeli med 24-urnim obdobjem ocenjevanja (ITT-intention to treat) vsaj eno epizodo bruhanja, je bil večji med bolniki, ki so dobili placebo, kot med tistimi, ki so dobili ondansetron (28 % v prim. z 11 %, p < 0,0001).

Štiri dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije so bile izvedene pri 1469 bolnikih in bolnicah (starih od 2 do 12 let), ki so dobili splošno anestezijo. Bolnike so randomizirali bodisi na en sam intravenski odmerek ondansetrona (0,1 mg/kg za pediatrične bolnike s telesno maso 40 kg ali manj, 4 mg za pediatrične bolnike s telesno maso več kot 40 kg; število bolnikov = 735) ali na placebo

(število bolnikov = 734). Raziskovano zdravilo je bilo aplicirano vsaj 30 sekund, tik pred indukcijo anestezije ali tik po njej. Ondansetron je navzeo in bruhanje preprečil statistično značilno učinkoviteje kot placebo. Izsledki teh študij so povzeti v preglednici 3.

Preglednica 3: Preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih - terapevtski odziv v 24 urah

Študija	Opazovani dogodek	Ondansetron %	Placebo %	Vrednost p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	brez slabosti	64	51	0,004
S3GT11	brez bruhanja	60	47	0,004

CR (complete response) = brez epizod bruhanja, drugih podpornih zdravil ali prekinitve dajanja ondansetrona

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri ponavljajočem se odmerjanju se farmakokinetične lastnosti ondansetrona ne spremenijo. Neposredna korelacija med plazemsko koncentracijo in antiemetičnim učinkom ni bila dokazana.

Absorpcija

Pri 4 mg intravenski infuziji ondansetrona, ki jo bolnik prejema 5 minut, je največja plazemska koncentracija približno 65 ng/ml.

Porazdelitev

Porazdelitev ondansetrona po peroralnem, intramuskularnem ali intravenskem odmerjanju je podobna, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja pa je približno 140 litrov. Po intramuskularni in intravenski uporabi ondansetrona je sistemska izpostavljenost ekvivalentna.

Vezava ondansetrona na plazemske proteine ni visoka (70 do 76 %).

Biotransformacija

Iz sistemskega obtoka se ondansetron izloča pretežno s presnovo v jetrih preko številnih encimskih sistemov. Odsotnost encima CYP2D6 (debrizokinski polimorfizem) ne vpliva na farmakokinetične lastnosti ondansetrona.

Izločanje

Manj kot 5 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Končni razpolovni čas je približno 3 ure.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Razlike med spoloma se kažejo v porazdelitvi ondansetrona. Hitrost in obseg absorpcije po peroralnem odmerku sta pri ženskah večja, sistemski očistek in volumen porazdelitve pa manjša (preračunano na telesno maso).

Otroci in mladostniki (stari od 1 meseca do 17 let)

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 4 mesece ($n = 19$), podvrženih operaciji, je bil za telesno maso normalizirani očistek približno 30 % počasnejši kot pri bolnikih, starih od 5 do 24 mesecev ($n = 22$), vendar primerljiv tistemu pri bolnikih, starih od 3 do 12 let. Razpolovni čas v starostni skupini od 1 do 4 mesece je bil v povprečju 6,7 ure v primerjavi z 2,9 ure pri bolnikih v starostnih skupinah od 5 do 24 mesecev in od 3 do 12 let. Razlike v farmakokinetičnih parametrih v populaciji od 1. do 4. meseca starosti je mogoče deloma pojasniti z večjim odstotkom celotne telesne vode pri novorojenčkih in dojenčkih in večjim volumnom porazdelitve vodotopnih zdravil, kot je ondansetron.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 12 let, podvrženih elektivni operaciji s splošno anestezijo, sta bili absolutni vrednosti očistka in volumna porazdelitve ondansetrona manjši kot pri odraslih bolnikih. Oba parametra sta naraščala linearno s telesno maso in po 12. letu starosti so se vrednosti približale vrednostim pri mladih odraslih. Če očistek in volumen porazdelitve normaliziramo na telesno maso, so vrednosti teh dveh parametrov med različnimi starostnimi skupinami podobne. Uporaba odmerjanja na podlagi telesne mase kompenzira s starostjo povezane spremembe in učinkovito normalizira sistemsko izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih.

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili po intravenski uporabi ondansetrona pri 428 preiskovancih (onkoloških bolnikih, kirurških bolnikih in zdravih prostovoljcih), starih od 1 meseca do 44 let. Na podlagi te analize je bila sistemska izpostavljenost (AUC) ondansetronu po peroralni ali intravenski uporabi pri otrocih in mladostnikih podobna kot pri odraslih, z izjemo dojenčkov, starih od 1 do 4 mesece. Volumen je bil povezan s starostjo in je bil pri odraslih manjši kot pri dojenčkih in otrocih. Očistek je bil povezan s telesno maso, ne pa s starostjo, z izjemo dojenčkov, starih od 1 do 4 mesece. Težko je reči, ali je dodatno zmanjšanje očistka pri dojenčkih, starih od 1 do 4 mesece, povezano s starostjo, ali gre preprosto za inherentno variabilnost zaradi majhnega števila preiskovancev v tej starostni skupini. Ker bodo bolniki, mlajši od 6 mesecev, za postoperativno navzeo in bruhanje dobili le en odmerek, ni verjetno, da bi bil manjši očistek klinično pomemben.

Starejši

Zgodnja faza I študije pri zdravih starejših prostovoljcih je pokazala rahlo, s staranjem povezano zmanjšanje očistka, in povečanje razpolovnega časa ondansetrona. Vendar pa je široka variabilnost med osebami povzročila precejšnje prekrivanje v farmakokinetičnih parametrih med mlajšimi (<65 let) in starejšimi osebami (≥ 65 let) in opažene ni bilo nobene splošne razlike v varnosti in učinkovitosti med mlajšimi in starejšimi bolniki z rakom, ki so bili vključeni v s kemoterapijo povzročena navzea in bruhanje klinična preskušanja, za podporo drugačnih priporočil o odmerjanju pri starostnikih. Na podlagi novejših meritev plazemskih koncentracij ondansetrona in modeliranj izpostavljenosti ter odziva, se predvideva večji učinek na QTcF, pri bolnikih starih ≥ 75 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi. Podane so tudi specifične informacije glede intravenskega odmerjanja pri bolnikih starejših od 65 let in starejših od 75 let (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (kreatininski očistek 15 do 60 ml/min) sta sistemski očistek in volumen porazdelitve po intravenskem dajanju ondansetrona zmanjšana, kar se kaže v rahlem, vendar klinično nepomembnem podaljšanju razpolovnega časa izločanja (5,4 ure). Študija, izvedena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki so potrebovali redno hemodializo (proučevali so obdobje med dializami) je pokazala, da so farmakokinetične lastnosti ondansetrona po intravenskem dajanju nespremenjene.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je sistemski očistek ondansetrona znatno zmanjšan, razpolovni čas izločanja pa je podaljšan (15 do 32 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava na kloniranih ionskih kanalčkih človeškega srca je pokazala, da lahko ondansetron vpliva na repolarizacijo srca preko blokade hERG kalijevega kanalčka v koncentracijah, ki so klinično pomembne. V natančni raziskavi intervala QT pri zdravih prostovoljcih je bilo opaženo od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti – podaljšanje intervala QT).

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale nobenih znakov škodljivih vplivov na plod pri uporabi ondansetrona med organogenezo pri približno 6-kratniku in 24-kratniku najvišjega priporočenega peroralnega odmerka 24 mg/dan pri človeku, izračunanega na podlagi površine telesa.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so breje živali v obdobju organogeneze prejemale peroralni ondansetron in sicer podgane v odmerku 15 mg/kg/dan in samice kuncev v odmerku 30 mg/kg/dan. Razen nekoliko zmanjšane pridobivanja teže pri brejih samicah kuncev ni bilo opaziti pomembnejših učinkov ondansetrona na matere ali razvoj mladičev. Odmerek 15 mg/kg/dan pri podganah ustreza približno 6-kratniku, odmerek 30 mg/kg/dan pri kunčicah pa približno 24-kratniku najvišjega priporočenega peroralnega odmerka 24 mg/dan pri človeku, izračunanega na podlagi površine telesa.

V študiji toksičnih učinkov na prenatalni in postnatalni razvoj so breje podgane prejemale peroralni ondansetron v odmerkih do 15 mg/kg/dan od 17. dneva brejosti do 21. dne po skotitvi. Razen nekoliko zmanjšane pridobivanja teže pri brejih samicah ni bilo opaziti učinkov na breje podgane ali na prenatalni oziroma postnatalni razvoj njihovih mladičev, niti na reproduktivno uspešnost parjene F1 generacije. Odmerek 15 mg/kg/dan pri podganah, ki so ga prejele samice matere, je ustrezal približno 6-kratniku najvišjega priporočenega peroralnega odmerka 24 mg/dan pri človeku, izračunanega na podlagi površine telesa.

Ondansetron in njegovi presnovki se kopičijo v mleku podgan; razmerje mleko:plazma je bilo 5,2:1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Ondansetron Kabi se sme mešati le s tistimi infuzijskimi raztopinami, ki so navedene v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo

3 leta

Po prvem odpiranju

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Steklenice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

LDPE platenka zaprta z zaporko, ki vsebuje gumijast disk, kamor se vstavi iglo.

Ena platenka vsebuje:

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 50 ml, 100 ml

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Velikost pakiranj:

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabite le bistro, brezbarvno raztopino, praktično brez delcev.

Kompatibilnost z drugimi zdravili: Naslednja zdravila se sme aplicirati sočasno z zdravilom Ondansetron Kabi prek Y-nastavka infuzijskega sistema za ondansetron. Na splošno je bila kompatibilnost dokazana do ene ure, vendar je potrebno upoštevati priporočila proizvajalcev zdravil, ki se jih namerava aplicirati sočasno.

Cisplatin: v koncentracijah do 0,48 mg/ml (npr. 240 mg v 500 ml).

5-fluorouracil: v koncentracijah do 0,8 mg/ml (npr. 400 mg v 500 ml), apliciran s hitrostjo najmanj 20 ml na uro (500 ml na 24 ur). Večje koncentracije 5-fluorouracila lahko povzročijo obarjanje ondansetrona. Infuzija 5-fluorouracila lahko poleg drugih kompatibilnih pomožnih snovi vsebuje do 0,045 % m/v magnezijevega klorida.

Karboplatin: v koncentracijah do 10 mg/ml (npr. 1000 mg v 100 ml).

Etopozid: v koncentracijah do 0,25 mg/ml (npr. 250 mg v 1 l).

Ceftazidim: kompatibilnost je bila dokazana za 2000 mg ceftazidima, rekonstituiranega v 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine NaCl (100 mg/ml) in 2000 mg ceftazidima, rekonstituiranega v 10 ml vode za injekcije (200 mg/ml).

Ciklofosfamid: kompatibilnost je bila dokazana za 1000 mg ciklofosfamida, rekonstituiranega v 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine NaCl (20 mg/ml).

Doksorubicin: v koncentracijah do 2 mg/ml (npr. 100 mg v 50 ml).

Deksametazon: kompatibilnost natrijevega deksametazonfosfata v koncentracijah do 4 mg/ml in ondansetrona je bila dokazana, zato ti dve zdravili lahko apliciramo po istem infuzijskem sistemu.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03019/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 7. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 1. 2024