

1.3.1.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Ondansetron Accord 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 2 mg ondansetrona (v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata).

Ena 2 mililitrska ampula vsebuje 4 mg ondansetrona (v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata).

Ena 4 mililitrska ampula vsebuje 8 mg ondansetrona (v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 mililiter raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 3,62 mg natrija v obliki natrijevega citrata, natrijevega klorida in natrijevega hidroksida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravljenje navzee in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije in radioterapije, preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja.

Pediatrična populacija:

Zdravljenje navzee in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije, pri otrocih, starih ≥ 6 mesecev.

Preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih, starih ≥ 1 mesec.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Navzea in bruhanje, ki sta posledica kemoterapije in radioterapije:

Odrasli: Emetogeni potencial zdravljenja rakavih obolenj je odvisen od odmerkov ter izbrane kombinacije režimov kemoterapije in radioterapije. Način uporabe in odmerjanje ondansetrona naj bosta fleksibilna (v razponu 8-32 mg na dan) ter izbrana, kot je opisano v nadaljevanju.

Emetogena kemoterapija in radioterapija:

Ondansetron se daje bodisi rektalno, peroralno (tablete ali sirup), intravensko ali intramuskularno.

Pri večini bolnikov, ki dobivajo emetogeno kemoterapijo ali radioterapijo, je treba dati 8 mg odmerka ondansetrona v obliki počasne intravenske injekcije (v najmanj 30 sekundah) ali intramuskularne injekcije neposredno pred terapijo, nato pa 8 mg peroralno na 12 ur.

Za zaščito pred pozno ali podaljšano emezo po prvih 24 urah nadaljujte s peroralnim ali rektalnim zdravljenjem z ondansetronom še do 5 dni po ciklu terapije.

Močno emetogena kemoterapija: Pri bolnikih, ki prejemajo močno emetogeno kemoterapijo, npr. velike odmerke cisplatina, je treba ondansetron dati bodisi peroralno, rektalno, intravensko ali intramuskularno. Ondansetron je bil enako učinkovit v naslednjih shemah odmerjanja v 24 urah po kemoterapiji:

- enkratni 8 mg odmerka v počasni intravenski injekciji (v najmanj 30 sekundah) ali intramuskularni injekciji neposredno pred kemoterapijo.
- 8 mg odmerka v počasni intravenski injekciji (v najmanj 30 sekundah) ali intramuskularnih odmerkih v presledku 2 do 4 ur ali odmerka 1 mg/uro v trajni infuziji do 24 ur.
- Najvišji začetni intravenski 16 mg odmerka, razredčen v 50–100 ml fiziološke raztopine ali druge združljive tekočine (glejte poglavje 6.6), infundiran v vsaj 15-minutnem obdobju tik pred kemoterapijo. Začetnemu odmerku ondansetrona lahko sledita dva dodatna 8 mg intravenska odmerka (v najmanj 30 sekundah) ali intramuskularna odmerka v presledku 4 ur.
- Dajanje posamičnega odmerka, večjega kot 16 mg, ni dovoljeno, saj obstaja tveganje od odmerka odvisnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Režim odmerjanja je treba določiti na podlagi stopnje emetogenega izziva.

Učinkovitost ondansetrona pri močno emetogeni kemoterapiji se lahko poveča z dodatkom 20 mg enkratnega intravenskega odmerka natrijevega deksametazonfosfata, ki ga damo pred kemoterapijo.

Za zaščito pred pozno ali podaljšano emezo po prvih 24 urah, nadaljujte s peroralnim ali rektalnim dajanjem ondansetrona še do 5 dni po ciklu terapije.

Pediatrična populacija:

Navzeo in bruhanje, ki sta posledica kemoterapije, pri otrocih, starih ≥ 6 mesecev in mladostnikih:

Odmerka za navzeo in bruhanje, ki sta posledica kemoterapije, se izračuna na podlagi površine telesa (body surface area - BSA) ali telesne mase, glejte spodaj. V kliničnih študijah pediatričnih bolnikov so ondansetron infundirali v vsaj 15-minutnem obdobju z intravensko infuzijo, razredčeno v 25 do 50 ml fiziološke raztopine ali druge združljive tekočine.

Pri odmerjanju na podlagi telesne mase so skupni dnevni odmerki v primerjavi z odmerjanjem na podlagi BSA večji – glejte poglavji 4.4 in 5.1

Zdravilo Ondansetron Accord je treba razredčiti v 5-odstotni dekstrozi ali 0,9-odstotnem natrijevem kloridu ali drugi združljivi raztopini za infundiranje (glejte poglavje 6.6) in infundirati intravensko v vsaj 15-minutnem obdobju.

Na voljo ni nobenih podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj glede uporabe zdravila Ondansetron Accord pri preprečevanju pozne ali podaljšane navzee in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije. Prav tako ni nobenih podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj glede uporabe injekcij zdravila Ondansetron Accord za zdravljenje navzee in bruhanju, ki sta posledica radioterapije pri otrocih.

Odmerjanje glede na BSA:

Zdravilo Ondansetron Accord je treba dati tik pred kemoterapijo v obliki enkratnega intravenskega odmerka 5 mg/m². Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

Peroralno odmerjanje se lahko začne dvanajst ur za tem in nadaljuje do 5 dni (Tabela 1).

Skupni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Tabela 1: Odmerjanje za kemoterapijo na podlagi BSA – otroci, stari ≥ 6 mesecev, in mladostniki

BSA	1. dan ^(a,b)	2.-6. dan ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. in 2 mg sirup po 12 urah	2 mg sirup vsakih 12 ur
≥ 0,6 m ² do ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. in 4 mg sirup po 12 urah	4 mg sirup ali tableta vsakih 12 ur
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. in 8 mg sirup ali tableta po 12 urah	8 mg sirup ali tableta vsakih 12 ur

^a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

^b Skupni dnevni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Opomba: Vse farmacevtske oblike morda niso na voljo.

Odmerjanje glede na telesno maso:

Pri odmerjanju glede na telesno maso so skupni dnevne odmerke v primerjavi z odmerjanjem na podlagi BSA večji (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Zdravilo Ondansetron Accord je treba aplicirati tik pred kemoterapijo v obliki enkratnega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg. Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

Lahko damo še dva nadaljnja intravenska odmerka v 4-urnih časovnih presledkih. Peroralno odmerjanje se lahko začne 12 ur kasneje in nadaljuje do 5 dni (Tabela 2).

Skupni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Tabela 2: Odmerjanje za kemoterapijo na podlagi telesne mase – otroci, stari ≥ 6 mesecev, in mladostniki

Telesna masa	1. dan ^(a,b)	2.-6. dan ^(b)
≤ 10 kg	do 3 odmerki 0,15 mg/kg i.v. vsake 4 ure	2 mg sirup vsakih 12 ur
> 10 kg	do 3 odmerki 0,15 mg/kg i.v. vsake 4 ure	4 mg sirup ali tableta vsakih 12 ur

^a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

^b Skupni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Opomba: Vse farmacevtske oblike morda niso na voljo.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih od 65 do 74 let, lahko sledimo shemi odmerjanja za odrasle. Vsi intravenski odmerki morajo biti razredčeni v 50–100 ml fiziološke raztopine ali druge združljive infuzijske tekočine (glejte poglavje 6.6) in infundirani v 15-minutnem obdobju.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, začetni intravenski odmerek zdravila Ondansetron Accord ne sme preseči 8 mg. Vsi intravenski odmerki morajo biti razredčeni v 50–100 ml fiziološke raztopine ali druge združljive infuzijske tekočine (glejte poglavje 6.6) in infundirani v 15-minutnem obdobju.

Začetnemu 8 mg odmerku lahko sledita dva nadaljnja intravenska 8 mg odmerka, infundirana v 15-minutnem obdobju v vsaj 4-urnih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Odmerka, časovnega presledka med posameznimi odmerki in načina uporabe ni treba prilagajati.

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 takšnih bolnikih skupni dnevni odmerek ne sme preseči 8 mg, zato je priporočena parenteralna ali peroralna uporaba.

Bolniki z zmanjšano presnovo sparteina/debrizokvina

Razpolovni čas ondansetrona se pri bolnikih, pri katerih je presnova sparteina in debrizokvina slabša, ne spremeni. Zato pri teh bolnikih večkratno odmerjanje ne bo povzročilo spremembe koncentracije; koncentracija zdravila v telesu ne bo drugačna od koncentracije pri običajnih bolnikih. Dnevna odmerka ali časovnega presledka med posameznimi odmerki zato ni treba prilagajati.

Pooperativna navzea in bruhanje:

Odrasli

Za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja: zdravilo Ondansetron Accord lahko dajemo peroralno ali v obliki intravenske ali intramuskularne injekcije.

Zdravilo Ondansetron Accord se lahko aplicira kot enkratni 4 mg odmerek v obliki intramuskularne ali počasne intravenske injekcije ob uvajanju anestezije.

Pri zdravljenju dokazane pooperativne navzee in bruhanja: priporoča se enkratni 4 mg v obliki intramuskularne ali počasne intravenske injekcije.

Pediatrična populacija

Pooperativna navzea in bruhanje pri otrocih, starih \geq 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 ondansetrona v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) z odmerkom 0,1 mg/kg do največ 4 mg bodisi pred uvajanjem anestezije, med njim ali po njem.

Podatki o uporabi zdravila Ondansetron Accord pri preprečevanju in zdravljenju pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let, niso na voljo.

Starejši bolniki

Izkušnje o uporabi ondansetrona pri preprečevanju in zdravljenju pooperativne navzee in bruhanja pri starejših so omejene, vendar ga bolniki, starejši od 65 let, ki prejemajo kemoterapijo, dobro prenašajo.

Bolniki z okvaro ledvic: Dnevna odmerka, časovnega presledka med posameznimi odmerki in načina uporabe ni treba prilagajati.

Bolniki z okvaro jeter: Pri bolnikih z zmerno ali hudo motnjo delovanja jeter je očistek ondansetrona bistveno zmanjšan, serumski razpolovni čas pa je bistveno daljši. Pri takšnih bolnikih skupni dnevni odmerek ne sme preseči 8 mg, zato je priporočena parenteralna ali peroralna uporaba.

Bolniki z zmanjšano presnovo sparteina/debrizokvina: Razpolovni čas ondansetrona se pri bolnikih, pri katerih je presnova sparteina in debrizokvina slabša, ne spremeni. Zato pri teh bolnikih večkratno odmerjanje ne bo povzročilo spremembe koncentracije; koncentracija zdravila v telesu ne bo drugačna od koncentracije pri običajnih bolnikih. Dnevna odmerka ali časovnega presledka med posameznimi odmerki zato ni treba prilagajati.

Način uporabe

Za intravensko injiciranje ali intramuskularno injiciranje ali za intravensko infundiranje po razredčenju.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravnik, ki predpiše ondansetron zaradi preprečevanja pozne navzee in bruhanja, povezanih s kemoterapijo ali radioterapijo pri odraslih, mladostnikih ali otrocih, mora upoštevati ustaljeno prakso in ustrezne smernice.

4.3 Kontraindikacije

Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte poglavje 4.5). Preobčutljivost na katero koli sestavino preparata

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ondansetron se v veliki meri presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se jetrni očistek zmanjša, razpolovni čas pa podaljša. Zaradi omejenih izkušenj pri takšnih bolnikih je pri zdravljenju priporočljiva previdnost. Pri teh bolnikih je treba dnevni odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

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

Respiratorne dogodke je treba zdraviti simptomatično, zdravnik pa mora biti posebno pozoren nanje kot na prekursorje preobčutljivostnih reakcij.

Ondansetron v odvisnosti od odmerka podaljša interval QT (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o pojavu Torsade de Pointes pri bolnikih, ki so jemali ondansetron. Potrebno se je izogibati uporabi ondansetrona pri bolnikih s prirojenim dolgim intervalom QT. Pri uporabi ondansetrona pri bolnikih s prirojenim ali razvitim sindromom podaljšanega intervala Q-T, prav tako pri bolnikih z motnjami ravnovesja elektrolitov, kongestivnim srčnim popuščanjem, bradiaritmijo ali pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko vodijo v podaljšanje intervala Q-T ali motnje ravnovesja elektrolitov, je potrebna previdnost.

Pred začetkom zdravljenja z ondansetronom je treba popraviti hipokaliemijo in hipomagneziemijo.

V poročilih v obdobju trženja so poročali o bolnikih s serotoninimskim sindromom (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, avtonomsko nestabilnostjo in nevromuskularnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)). Če je sočasno zdravljenje z ondansetronom in drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati.

Ker je znano, da ondansetron podaljšuje čas prehoda skozi debelo črevo, je treba bolnike z znaki subakutne obstrukcije črevesja po dajanju zdravila nadzirati.

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.

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

To zdravilo vsebuje 7,24 mg natrija na ampulo, kar ustreza 2 ml (ali 14,48 mg na 4-ml ampulo),

kar je enakovredno 0,36 % (oziroma 0,72 %) največjega dnevnega odmerka 2 g natrija pri odraslih, kot ga priporoča SZO.

Pediatrična populacija:

Pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo ondansetron s hepatotoksičnimi kemoterapevtiki, je potrebno skrbno spremljanje glede možne okvare delovanja jeter.

Navzea in bruhanje, ki sta posledici kemoterapije:

Pri izračunavanju odmerka na osnovi mg/kg in apliciranju treh odmerkov v 4-urnih časovnih presledkih, bo skupen dnevni odmerek večji, kot če se daje en enojni odmerek 5 mg/m², za njim pa peroralni odmerek. Primerjalne učinkovitosti teh dveh različnih režimov odmerjanja niso raziskali v kliničnih preskušanjih. Navzkrižna primerjalna preskušanja pa kažejo na podobno učinkovitost obeh režimov (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov, da bi ondansetron pospeševal ali zaviral presnovo drugih zdravil, ki se pogosto uporabljajo sočasno z njim. S specifičnimi študijami so pokazali, da pri sočasnem jemanju ondansetrona z alkoholom, tramadolom, furosemidom, propofolom ali temazepamom ni farmakokinetičnih interakcij.

Ondansetron se presnavlja s pomočjo več jetrnih encimov citokroma P450: CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2. Zaradi večjega števila presnovnih encimov, ki lahko presnavljajo ondansetron, zaviranje ali zmanjšanje aktivnosti enega od encimov (npr. dedno pomanjkanje CYP2D6) običajno kompenzira delovanje drugih encimov. Očistek ondansetrona in potreba po spremembi odmerka sta zaradi tega le malenkostno ali nepomembno spremenjena.

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 Accord z zdravili, ki podaljšajo interval QT, lahko povzroči dodatno podaljšanje intervala QT. Sočasna uporaba zdravila Ondansetron Accord s kardiotskičnimi zdravili (npr. antraciklini, kot so doksorubicin, davnorubicin ali trastuzumab), antibiotiki (kot je eritromicin), antimikotiki (kot je ketokonazol), antiaritmiki (kot je amiodaron) in zaviralci beta (kot sta atenolol ali timolol) lahko poveča tveganje za aritmije (glejte poglavje 4.4).

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI):

V poročilih v obdobju trženja so poročali o bolnikih s serotoninskim sindromom (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, avtonomsko nestabilnostjo in nevromuskularnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI in SNRI) (glejte poglavje 4.4).

Apomorfín: Na podlagi poročil močne hipotenzije in izgube zavesti pri sočasnem dajanju apomorfina hidroklorida in ondansetrona je sočasna uporaba apomorfina in ondansetrona kontradindicirana.

Fenitoin, karbamazepin in rifampicin: Pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin in rifampicin), se je očistek ondansetrona povečal, koncentracija ondansetrona v krvi pa zmanjšala.

Tramadol:

Podatki iz manjših študij nakazujejo, da lahko ondansetron zmanjša analgetični učinek tramadola.

Antacidi ne vplivajo na absorpcijo peroralnega ondansetrona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi kontracepcije.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh iz epidemioloških študij 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 (glejte poglavje 5.3).

Ondansetron se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti.

Dojenje

Podatkov o izločanju ondansetrona v materino mleko pri ljudeh ni. Testi so pokazali, da ondansetron prehaja v mleko doječih živali. Materam, ki prejemajo ondansetron, se zato dojenje odsvetuje.

Plodnost

O vplivu ondansetrona na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Ondansetron ni vplival na plodnost pri poskusnih živalih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ondansetron nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so praviloma bili ugotovljeni iz podatkov kliničnih preskušanj. Upoštevana je bila pojavnost pri placebo. Redki in zelo redki neželeni učinki so praviloma bili ugotovljeni iz podatkov spontanah sporočil v obdobju trženja.

Naslednje pogostnosti so ocenjene pri standardnem priporočenem odmerku ondansetrona.

Bolezni imunskega sistema

Redki: takojšnje preobčutljivostne reakcije, včasih hude, vključno z anafilaksijo*

Neznana pogostnost: izpuščaj, pruritus

* Glejte poglavje 4.4.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: epileptični napadi, motnje gibanja (vključno s ekstrapiramidnimi reakcijami, kot so distonične reakcije, okulogirna kriza in diskinezija) so bili opaženi brez dokončnih dokazov o trajnih kliničnih posledicah.

Redki: omotica med hitro intravensko aplikacijo

Očesne bolezni

Redki: prehodne motnje vida (npr. zamegljen vid), zlasti med intravensko aplikacijo

Zelo redki: prehodna oslepelost, zlasti med intravensko aplikacijo⁽²⁾

Večina primerov slepote, o katerih so poročali, je izzvenelo v 20 minutah. Večina bolnikov je prejela kemoterapijo, med drugim cisplatin. Poročali so o nekaterih primerih prehodne slepote kortikalnega izvora.

Srčne bolezni

Občasni: Aritmije, bolečina v prsih z ali brez depresije segmenta ST, bradikardija
Redki: podaljšanje intervala Q-T (vključno s Torsade de Pointes)

Neznana pogostnost: miokardna ishemija (glejte poglavje 4.4)

* Glejte poglavje 4.4.

Žilne bolezni

Pogosti: občutek toplote ali zardevanje

Občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kolcanje

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje

Redki: driska in bolečine v trebuhu*

* Glejte poglavje 4.4.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: asimptomatsko zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije

* Glejte poglavje 4.4.

Te dogodke so pogosto opazili pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: hude bulozne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: lokalne reakcije na mestu intravenske aplikacije

Neznana pogostnost: edem

1.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Profila neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih sta bila primerljiva s profilom pri odraslih.

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 nacionalni center za poročanje:

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 s prevelikim odmerjanjem z ondansetronom so omejene. Pri večini primerov so bili simptomi podobni tistim, o katerih so že poročali pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke (glejte poglavje 4.8). Opazili so motnje vida, hudo zaprtje, hipotenzijo in vazovagalne epizode s prehodnim AV blokom II. stopnje.

Ondansetron v odvisnosti od odmerka podaljša interval QT. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiv nadzor z EKG.

Pri mlajših otrocih so po peroralnem zaužitju prevelikega odmerka poročali o primerih, skladnih s serotoninским sindromom.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 12 mesecev do 2 let, so po nenamernem peroralnem zaužitju prevelikega odmerka ondansetrona (presežen približen vnos 4 mg/kg) poročali o pediatričnih primerih, skladnih s serotoninским sindromom.

Zdravljenje

Za ondansetron ni specifičnega antidota, zato je treba v primeru suma prevelikega odmerjanja zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

Nadaljnje zdravljenje mora potekati glede na klinično sliko ali glede na priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, kjer je ta na voljo.

Uporaba ipekakuane za zdravljenje prevelikega odmerka ondansetrona se ne priporoča, saj ni verjetno, da bi se bolniki odzvali zaradi antiemetičnega delovanja samega ondansetrona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti serotonina (5HT₃), oznaka ATC: A04AA01

Mehanizem delovanja

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

Natančen mehanizem njegovega delovanja pri preprečevanju navzee in bruhanja ni znan. Kemoterapevtiki in radioterapija lahko povzročijo sproščanje 5-HT v tankem črevesu, kar z aktiviranjem aferentnega nitja vagusa preko receptorjev 5-HT₃ sproži refleks bruhanja. Ondansetron prepreči sproženje tega refleksa. Aktivacija aferentnega nitja vagusa lahko sproži tudi sproščanje 5-HT v *arei postremi*, ki se nahaja na dnu četrtega prekata, kar lahko prek osrednjega mehanizma prav tako sproži emezo. Na podlagi tega lahko sklepamo, da je učinek ondansetrona pri preprečevanju navzee in bruhanja po citotoksični kemoterapiji in radioterapiji zelo verjetno posledica antagonizma 5-HT₃ receptorjev na nevronih, ki se nahajajo tako v perifernem kot v osrednjem živčevju. Mehanizmi delovanja pri pooperativni navzei in bruhanju niso znani, verjetno pa so podobni kot pri navzei in bruhanju zaradi citotoksičnosti.

Raziskave so pokazale, da ondansetron ne moti psihomotoričnih funkcij in nima sedativnega učinka.

Ondansetron ne vpliva na koncentracijo plazemskega prolaktina. Klinične študije kažejo, da so druge oblike ondansetrona, kot so svečke, v primerjavi z injekcijami/tabletami manj učinkovite pri zdravljenju slabosti in bruhanja, ki ju povzroča cisplatin.

Podaljšanje intervala QT

Učinek ondansetrona na interval QTc je bil ocenjen v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in pozitivno (moksifloksacin) kontrolirani, navzkrižni študiji z 58 zdravimi odraslimi moškimi in ženskami. 8 mg in 32

mg odmerki zdravila Ondansetron so bili infundirani intravensko v več kot 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 bilo izmerjenih QTcF, višjih kot 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

Navzea in bruhanje, ki ju povzroči kemoterapija

Učinkovitost ondansetrona pri preprečevanju emeze in navzee, ki ju povzroči onkološka kemoterapija, so ocenili v dvojno slepem, randomiziranem preskušanju s 415 bolniki, starimi od 1 do 18 let (S3AB3006). Na dan kemoterapije so bolniki prejeli bodisi ondansetron 5 mg/m² intravensko in ondansetron 4 mg peroralno po 8 do 12 urah ali ondansetron 0,45 mg/kg intravensko in placebo po 8 do 12 urah. Po kemoterapiji sta obe skupini 3 dni prejemale 4 mg sirupa ondansetrona dvakrat na dan. Celovit nadzor emeze na najhujši dan kemoterapije je bil dosežen pri 49 % (5 mg/m² intravensko in ondansetron 4 mg peroralno) ter 41 % (0,45 mg/kg intravensko in placebo peroralno).

Dvojno slepo, randomizirano, s placebom kontrolirano preskušanje (S3AB4003) pri 438 bolnikih, starih od 1 do 17 let, je pokazala celovit nadzor emeze na najslabši dan kemoterapije pri:

73 % bolnikih, če je bil ondansetron apliciran intravensko v odmerku 5 mg/m² intravensko skupaj z 2-4 mg deksametazona peroralno in

pri 71 % bolnikov, če je bil ondansetron apliciran kot sirup v odmerku 8 mg skupaj z 2-4 mg deksametazona peroralno na dan kemoterapije.

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

Učinkovitost ondansetrona pri 75 otrocih, starih 6 do 48 mesecev, so preučili v odprti, neprimerjalni študiji z enim krakom (S3A40320). Vsi otroci so intravensko prejeli tri 0,15 mg/kg odmerke ondansetrona, aplicirane 30 minut pred začetkom kemoterapije, in nato 4 ure in 8 ur po prvem odmerku. Celovit nadzor emeze je bil dosežen pri 56 % bolnikov.

Druga odprta, neoperativna študija z enim krakom (S3A239) je preučevala učinkovitost enega intravenskega 0,15 mg/kg odmerka ondansetrona in nato dveh 4 mg odmerkov ondansetrona za otroke, stare < 12 let in 8 mg za otroke, stare ≥ 12 let (skupno število otrok n = 28). Celovit nadzor emeze je bil dosežen pri 42 % bolnikov.

Preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja

Učinkovitost enkratnega odmerka zdravila Ondansetron Accord pri preprečevanju pooperativne navzee in bruhanja so preučili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 670 otrocih, starih od 1 do 24 mesecev (starost po spočetju ≥ 44 tednov, telesna masa ≥ 3 kg). Pri vključenih osebah je bila načrtovan kirurški poseg v splošni anesteziji in so imele status ASA ≤ III. V roku pet minut po induciranju anestezije je bil apliciran en odmerek ondansetrona 0,1 mg/kg. Delež bolnikov, ki so doživeli vsaj eno emetično epizodo v roku 24-urnega ocenjevanega obdobja (ITT), je bil večji pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron (28 % v primerjavi z 11 %; p < 0,0001).

Štiri dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije so bile opravljene pri 1469 bolnikih in bolnicah (starih od 2 do 12 let), ki so prestajali splošno anestezijo. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela enkratne intravenske odmerke ondansetrona (0,1 mg / kg pri otrocih s telesno maso 40 kg ali manj, 4 mg pri otrocih s telesno maso več kot 40 kg; število bolnikov = 735), bodisi v skupino, ki je prejela placebo (število bolnikov = 734). Študijsko zdravilo je bilo dajano vsaj 30 sekund, neposredno pred ali po indukciji anestezije. Ondansetron je bil bistveno bolj učinkovit kot placebo pri preprečevanju slabosti in

bruhanja. Izsledki teh študij so povzeti v tabeli 3.

Tabela 3 Preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih- odgovor na zdravljenje v 24 urah

Študija	Cilj študije	Ondansetron %	Placebo %	p vrednost
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= brez epizod bruhanja, reševanja ali ukinitve zdravljenja

Ondansetron ne spremeni koncentracije prolaktina v plazmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti ondansetrona se po večkratnem odmerjanju ne spremenijo.

a) Splošne lastnosti ondansetrona

Absorpcija

Po peroralni uporabi 8 mg je najvišja plazemska koncentracija 30 mg/ml dosežena po približno 1,5 ure. Pri odmerkih nad 8 mg se izpostavljenost ondansetronu povečuje v sorazmerju, ki presega sorazmernost z odmerkom.

Povprečna biološka uporabnost pri zdravih moških prostovoljcih po zaužitju ene 8 mg tablete je približno 55–60 %.

Biološka uporabnost pri uporabi s hrano je višja za 17 %. To zvečanje ni pomembno.

Po intravenoznem dajanju ondansetrona je dosežena primerljiva sistemska izpostavljenost.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je 70–76 %. Teoretični volumen porazdelitve je 2,5 l/kg.

Biotransformacija

Ondansetron se presnavlja predvsem v jetrih z različnimi encimi citokroma P450: CYP3A4, CYP1A2 in CYP2D6. Odsotnost encima CYP2D6 (fenotip 2D6 »slabega presnavljalca«) ne vpliva na farmakokinetiko ondansetrona.

Izločanje

Presnovki se izločajo predvsem z blatom in urinom. Manj kot 5 % absorbiranega odmerka se nespremenjenega izloči z urinom. Končni razpolovni čas ondansetrona po peroralni ali intravenski uporabi je približno enak, in je približno 3 ure.

Farmakokinetika ondansetrona je na splošno linearna z le manjšimi odstopanji med fazo kopičenja do stanja dinamičnega ravnovesja.

b) Lastnosti bolnikov

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

Pri bolnikih, starih od 1 do 4 mesecev (n=19), je bil očistek, prilagojen na telesno maso, za približno 30 % počasnejši kot pri bolnikih, starih od 5 do 24 mesecev (n=22), vendar primerljiv z očistkom pri bolnikih, starih od 3 do 12 let. Pri bolnikih, starih od 1 do 4 mesece, je bil razpolovni čas v povprečju 6,7 ure, pri bolnikih, starih od 5 do 24 mesecev in od 3 do 12 let pa 2,9 ure. Razlike v farmakokinetičnih parametrih v populaciji bolnikov, starih med 1 in 4 mesecev, lahko deloma razložimo z večjim odstotkom celokupne tekočine v telesu pri novorojenčkih in dojenčkih in z večjim volumnom porazdelitve za vodotopna zdravila, kot je ondasetron.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 12 let, ki so prestali kirurški poseg v splošni anesteziji, so bile absolutne vrednosti za očistek in volumen porazdelitve ondansetrona v primerjavi z odraslimi bolniki nižje. Oba parametra sta se povečevala linearno s telesno maso in se pri starosti 12 let približala vrednostim pri mlajših odraslih. Medtem ko so se vrednosti očistka in volumna porazdelitve normalizirale s telesno maso, so bile vrednosti teh parametrov med različnimi starostnimi skupinami podobne. Uporaba odmerjanja na osnovi telesne mase je kompenzirana s starostjo povezanimi razlikami in je učinkovita pri normalizaciji sistemske izpostavitve pri pediatričnih bolnikih.

Preglednica 4: Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do 18 let

Preiskava	Populacija bolnikov (intravenski odmerek)	Starost	N	AUC	CL	VD _{ss}	T _{1/2}
				(ng.u/ml)	(l/u/kg)	(l/kg)	(u)
				geometrična sredina			srednja vrednost
S3A40319 ¹	delovanje (0,1 ali 0,2 mg/kg)	1–4 mesece	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	delovanje (0,1 ali 0,2 mg/kg)	5–24 mesece	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 in S3A40319 Pop PK ^{2,3}	rak/ delovanje (0,15 mg/kg vsake 4 ure / 0,1 ali 0,2 mg/kg)	1–48 mesecev	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	delovanje (2 ali 4 mg)	3–12 let	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	rak (0,15 mg/kg vsake 4 ure)	4–18 let	21	247	0,599	1,9	2,8

1 enkratni intravenski odmerek ondansetrona: 0,1 ali 0,2 mg/kg

2 populacijska farmakokinetika: 64 % bolnikov z rakom in 36 % kirurških bolnikov

3 ocenjena populacija; AUC temelji na odmerku 0,15 mg/kg

4 enkratni intravenski odmerek ondansetrona: 2 mg (3–7 let ali 4 mg (8–12 let).

Analizo populacijske farmakokinetike so opravili pri 428 preiskovancih (bolnikih z rakom, kirurških bolnikih in zdravih prostovoljcih), starih od 1 meseca do 44 let, po intravenski uporabi ondansetrona. Na podlagi te analize je bila sistemska izpostavljenost (AUC) ondansetronu po peroralni uporabi ali intravenskem dajanju pri otrocih in mladostnikih primerljiva s tisto pri odraslih, z izjemo dojenčkov, starih od 1 do 4 mesece. Volumen je bil povezan s starostjo, in je bil manjši pri odraslih kot pri dojenčkih in otrocih. Očistek je bil povezan s telesno maso, ne pa s starostjo, razen pri dojenčkih, starih od 1 do 4 mesece. Težko je ugotoviti, ali je prišlo do dodatnega zmanjšanja očistka glede na starost pri dojenčkih, starih od 1

do 4 mesece, ali pa je šlo preprosto za naravno variabilnost zaradi majhnega števila preiskovancev v tej starostni skupini. Ker bodo bolniki, mlajši od 6 mesecev, prejeli le enkratni odmerek za p, manjši očistek verjetno ne bo klinično pomemben.

Starejši

Zgodnje študije 1. faze pri zdravih starejših prostovoljcih so pokazale blago, s starostjo pogojeno zmanjšanje očistka in porast razpolovnega časa ondansetrona. Zaradi široke individualne variabilnosti je prišlo do znatnega prekrivanja farmakokinetičnih parametrov med mlajšimi (< 65 let) in starejšimi (≥ 65 let) bolniki. Razlik v varnosti in učinkovitosti med mlajšimi ter starejšimi bolniki z rakom, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih navzee in bruhanja, ki sta posledica kemoterapije, ni bilo.

Glede na novejšo modeliranje izpostavljenosti in odziva ter koncentracij ondansetrona v plazmi je pri bolnikih, ki imajo ≥ 75 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi po intravenskem dajanju ondansetrona pričakovan večji učinek na QTcF. Za odmerjanje pri bolnikih, starih 65–75 let v obliki raztopine za injekcije so podane specifične informacije o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Za peroralne oblike in svečke priporočil za odmerjanje ni treba prilagoditi.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je sistemski očistek ondansetrona izrazito zmanjšan s podaljšanim razpolovnim časom izločanja (15–32 ur), peroralna biološka uporabnost pa se približa 100 % zaradi zmanjšane predsistemske presnove.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31–60 ml/min) sta sistemski očistek in volumen porazdelitve zmanjšana, zato je razpolovni čas izločanja daljši (na 6,5 ure po intravenskem in 7,1 ure po peroralnem dajanju). To povečanje ni klinično pomembno. Študija pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina < 15 ml/min) je pokazala nespremenjeno farmakokinetiko ondansetrona (raziskano med dializami).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ondansetron in njegovi presnovki se kopičijo v mleku podgan v razmerju mleko:plazma 5,2:1.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih ter v študijah pre- in postnatalne razvojne toksičnosti pri podganah ni bilo pomembnih učinkov ondansetrona na samice-matere, razvoj potomcev in sposobnost za razmnoževanje. Odmerka sta bila približno 6- in 24-krat večja od največjega priporočenega peroralnega odmerka za človeka glede na telesno površino.

Študija na kloniranih človeških srčnih ionskih kanalih je pokazala, da lahko ondansetron v klinično pomembnih koncentracijah vpliva na repolarizacijo srca prek blokade kalijevih kanalčkov hERG. V podrobni študiji pri prostovoljcih so opazili od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo

3 leta

Injekcija

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

Infuzija

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za 7 dni pri temperaturi 25 °C in 2-8 °C z raztopinami, naštetimi v poglavju 6.6.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presežati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ampule iz prozornega stekla tipa I/ jantarne (rumenorjave) steklene ampule
2 ml:

Velikosti pakiranja: Škatla z 10 ampulami.
 Škatla s 5 ampulami.

4 ml:

Velikosti pakiranja: Škatla s 10 ampulami.
 Škatla s 5 ampulami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje

Raztopine se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

Zdravilo Ondansetron Accord lahko mešamo samo s priporočenimi infuzijskimi raztopinami:

9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za intravensko infuzijo

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za intravensko infuzijo
100 mg/ml (10 %) manitol za intravensko infuzijo
raztopina Ringerjevega laktata za intravensko infuzijo
3 mg/ml (0,3 %) raztopina kalijevega klorida in 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za intravensko infuzijo
3 mg/ml (0,3 %) raztopina kalijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za intravensko infuzijo

Stabilnost zdravila Ondansetron Accord po redčenju s priporočenimi infuzijskimi raztopinami je bila dokazana pri koncentracijah 0,016 mg/ml in 0,64 mg/ml.

Študije združljivosti so opravili s polivinilkloridnimi infuzijskimi vrečkami in polivinilkloridnimi kompleti za apliciranje, s polietilenskimi infuzijskimi vrečkami, stekleničkami iz stekla tipa 1 in polipropilenskimi brizgami. Razredčne raztopine zdravila Ondansetron Accord v 10 % raztopini manitola, Ringerjevi raztopini, 0,3 % raztopini kalijevega klorida in 0,9 % raztopini natrijevega klorida, 0,3 % raztopini kalijevega klorida in 5 % raztopini dekstroze, 0,9 % raztopini natrijevega klorida in 5 % raztopini glukoze so bile dokazano stabilne v polivinilkloridnih infuzijskih vrečkah in polivinilkloridnih kompletih za apliciranje, polietilenskih infuzijskih vrečkah, stekleničkah iz stekla tipa 1 in polipropilenskih brizgah.

Združljivost z drugimi zdravili: Zdravilo Ondansetron Accord lahko dajemo z intravensko infuzijo v 0,9 % raztopini natrijevega klorida in 5 % raztopini dekstroze v odmerku 1 mg/uro, npr. iz vrečke za infuzijo ali z intravensko črpalko. Sledeča zdravila lahko damo preko Y-nastavka infuzijskega sistema ondansetrona pri koncentracijah ondansetrona od 16 do 160 mikrogramov/ml (npr. 8 mg/500 ml in 8 mg/50 ml):

Cisplatin: Koncentracije do 0,48 mg/ml (npr. 240 mg v 500 ml) dajemo 1 do 8 ur.

Karboplatin: Koncentracije od 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (npr. 90 mg v 500 ml do 990 mg v 100 ml) dajemo 10 minut do ene ure.

Etopozid: Koncentracije od 0,14 mg/ml do 0,25 mg/ml (npr. 72 mg v 500 ml do 250 mg v 1 l) dajemo 30 minut do ene ure.

Ceftazidim: Odmerke od 250 mg do 2000 mg je treba rekonstituirati z vodo za injekcije v skladu z navodili proizvajalca (npr. 2,5 ml vode za 250 mg in 10 ml vode za 2 g ceftazidima) in dajati kot intravensko bolusno injekcijo približno pet minut.

Ciklofosfamid: Odmerke od 100 mg do 1 g je treba rekonstituirati z vodo za injekcije (5 ml vode na 100 mg ciklofosfamida) v skladu z navodili proizvajalca in dajati kot intravensko bolusno injekcijo približno pet minut.

Doksorubicin: Odmerke od 10 do 100 mg je treba rekonstituirati z vodo za injekcije (5 ml vode na 10 mg ciklofosfamida) v skladu z navodili proizvajalca in dajati kot intravensko bolusno injekcijo približno pet minut.

Deksametazon: 20 mg natrijevega deksametazonfosfata lahko dajemo kot počasno intravensko injekcijo v 2-5 minutah preko Y-nastavka na infuzijskem sistemu, skupaj z 8 ali 16 mg ondansetrona, razredčenega v 50 do 100 ml združljive raztopine za infuzijo; infuzija traja približno 15 minut. Združljivost med natrijevim deksametazonfosfatom in ondansetronom je bila dokazana, kar omogoča uporabo teh dveh zdravil v istem sistemu, pri čemer dobimo koncentracije, ki ustrezajo 32 mikrogramov – 2,5 mg/ml za natrijev deksametazonfosfat in 8 mikrogramov – 0,75 mg/ml za ondansetron.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati (tudi po razredčenju). Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez vidnih delcev.

Razredčeno raztopino shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01180/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 12. 2011
Datum zadnjega podaljśanja: 30. 8. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 6. 2022