

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje ondansetronijev klorid dihidrat, ki ustreza 2 mg ondansetrona.

Ena ampula z 2 ml raztopine vsebuje ondansetronijev klorid dihidrat, ki ustreza 4 mg ondansetrona.

Ena ampula s 4 ml raztopine vsebuje ondansetronijev klorid dihidrat, ki ustreza 8 mg ondansetrona.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 3,52 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Bistra brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Osmolalnost 270-310 mOsmol/kg

pH-vrednost raztopine 3,0-4,0

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### *Odrasli*

Ondansetron je indiciran za obvladovanje navzee in bruhanja kot posledice citotoksične kemoterapije in radioterapije in za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja.

##### *Pediatrična populacija*

**Pri otrocih, starejših od 6 mesecev, in mladostnikih** je ondansetron indiciran za obvladovanje navzee in bruhanja kot posledice citotoksične kemoterapije.

**Pri otrocih, starejših od 1 meseca, in mladostnikih** je ondansetron indiciran za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Emetogeni potencial citostatičnega ali radiološkega zdravljenja je odvisen od velikosti odmerkov in sheme zdravljenja. Shema odmerjanja je treba določiti na podlagi resnosti emetogenega izziva.

Ondansetron je na voljo tudi za peroralno uporabo ter omogoča individualno prilagajanje odmerka. Za peroralno uporabo glejte ustrezne informacije o zdravilu.

##### **Odrasli**

Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije ali radioterapije

Priporočeni odmerek je 8 mg ondansetrona intravensko (i.v.) ali intramuskularno (i.m.) takoj pred kemoterapijo ali radioterapijo.

Pri močno emetogeni kemoterapiji se lahko uporabi največji začetni odmerek 16 mg z intravensko infuzijo v trajanju vsaj 15 minut.

Enkratni odmerek 16 mg se ne sme preseči, saj obstaja tveganje za podaljšanje intervala QT v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.4).

Učinkovitost ondansetrona pri močno emetogeni kemoterapiji se lahko zveča z dodatkom enkratnega odmerka 20 mg deksametazon natrijevega fosfata, ki se uporabi pred kemoterapijo.

Intravenske odmerke, večje od 8 mg, vključno z največjim dovoljenim odmerkom 16 mg, je treba razredčiti v 50-100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje ali drugi združljivi raztopini za infundiranje (glejte poglavje 6.6) in infundirati v času vsaj 15 minut.

Odmerkov 8 mg ondansetrona in manjših ni treba redčiti in lahko se dajejo kot počasna intramuskularna injekcija ali intravenska infuzija v času vsaj 30 sekund.

Začetnemu odmerku ondansetrona lahko sledita dva dodatna intravenska ali intramuskularna odmerka 8 mg v razmiku 2 uri do 4 ure ali stalna infuzija 1 mg/uro do največ 24 ur.

Za zaščito pred zakasnjeno ali podaljšano emezo po prvih 24 urah se priporoča peroralno zdravljenje z ondansetronom.

Največji skupni dnevni odmerek za odrasle je 32 mg.

#### Pooperativna navzea in bruhanje

Za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja se priporoča enkratni odmerek 4 mg ondansetrona intramuskularno ali v obliki počasne intravenske injekcije med uvajanjem anestezije.

Za zdravljenje obstoječe pooperativne navzee in bruhanja se priporoča enkratni odmerek 4 mg ondansetrona intramuskularno ali v obliki počasne intravenske injekcije.

#### **Pediatrična populacija**

##### Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 mesecev do 17 let

Odmerek je mogoče izračunati na podlagi telesne površine ali telesne mase. V kliničnih študijah pri pediatrični populaciji se je ondansetron dajal z intravenskim infundiranjem, razredčen v 25-50 ml raztopine natrijevega klorida ali v drugi kompatibilni raztopini za infundiranje (glejte poglavje 6.6). Infundiranje mora trajati vsaj 15 minut.

##### Odmerjanje na podlagi telesne površine

Ondansetron je treba dati tik pred kemoterapijo v obliki enkratnega intravenskega odmerka 5 mg/m<sup>2</sup>. Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg. Peroralno odmerjanje se lahko začne 12 ur za tem in se lahko nadaljuje do 5 dni (glejte preglednico 1). Odmerek za odrasle se ne sme preseči.

#### **Preglednica 1 Odmerjanje na podlagi telesne površine pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 mesecev do 17 let**

Telesna površina	1. dan	2.-6. dan
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. in 2 mg peroralno* po 12 urah	2 mg peroralno* vsakih 12 ur

$\geq 0,6 \text{ m}^2$ do $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. in 4 mg peroralno* po 12 urah	4 mg peroralno* vsakih 12 ur
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. ali 8 mg i.v. in 8 mg peroralno* po 12 urah	8 mg peroralno* vsakih 12 ur

\* Treba je uporabiti primerno razpoložljivo farmacevtsko obliko za peroralno uporabo (npr. sirup, peroralna raztopina, tablete).

### Odmerjanje na podlagi telesne mase

Ondansetron je treba dati tik pred kemoterapijo v obliki enkratnega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg. Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg. Prvi dan se lahko v 4-urnih presledkih dasta še dva dodatna intravenska odmerka. Peroralno odmerjanje se lahko začne 12 ur za tem in se lahko nadaljuje do 5 dni (glejte preglednico 2). Odmerek za odrasle se ne sme preseči.

### **Preglednica 2 Odmerjanje na podlagi telesne mase pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 mesecev do 17 let**

Telesna masa	1. dan	2.-6. dan
$\leq 10 \text{ kg}$	Do 3 odmerki 0,15 mg/kg i.v. vsake 4 ure	2 mg peroralno* vsakih 12 ur
$> 10 \text{ kg}$	Do 3 odmerki 0,15 mg/kg i.v. vsake 4 ure	4 mg peroralno* vsakih 12 ur

\* Treba je uporabiti primerno razpoložljivo farmacevtsko obliko za peroralno uporabo (npr. sirup, peroralna raztopina, tablete).

### Pooperativna navzea in bruhanje pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 mesec do 17 let

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 ali po operaciji.

Za zdravljenje obstoječe pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih se priporoča odmerek 0,1 mg/kg (do največ 4 mg) ondansetrona v obliki počasne intravenske injekcije.

### **Starejši bolniki $\geq 65$ let**

#### Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije ali radioterapije

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je treba vse intravenske odmerke razredčiti in infundirati v času 15 minut. Če so potrebni večkratni odmerki, jih je treba dati s presledkom vsaj 4 ure.

Pri bolnikih, starih od 65 let do 74 let, se lahko da začetni odmerek 8 mg ali 16 mg v obliki infuzije v času 15 minut. Temu lahko sledita dva dodatna odmerka 8 mg, infundirana v času 15 minut in aplicirana z razmikom vsaj 4 ure.

Pri bolnikih, starih 75 let in več, začetni odmerek ondansetrona, ki se infundira v času 15 minut, ne sme preseči 8 mg. Temu lahko sledita dva nadaljnja intravenska odmerka po 8 mg, ki sta infundirana v 15 minutah, v razmiku vsaj 4 ure (glejte poglavje 5.2).

#### Pooperativna navzea in bruhanje

Izkušnje z uporabo ondansetrona za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri starejših bolnikih so omejene. Vendar pa bolniki, starejši od 65 let, dobro prenašajo ondansetron.

### **Bolniki z okvaro jeter**

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja jeter je očistek ondansetrona pomembno zmanjšan, razpolovni čas v serumu pa pomembno podaljšan. Pri teh bolnikih se ne sme preseči skupni dnevni odmerek 8 mg.

### **Bolniki z okvaro ledvic**

Prilagajanje odmerka, pogostnosti ali načina uporabe ni potrebno.

### **Bolniki z zmanjšano presnovo sparteina in debrizokvina**

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in debrizokvin, razpolovni čas izločanja ondansetrona ni spremenjen. Zato je pri teh bolnikih stopnja izpostavljenosti zdravilu pri večkratnem odmerjanju enaka kot pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

### Združljivost z drugimi zdravili

Ondansetron se lahko daje z intravensko infuzijo (1 mg/uro). Čeprav se ondansetron ne sme istočasno mešati z drugimi zdravili za infundiranje, se smejo prek Y-nastavka seta za infundiranje ondansetrona v koncentracijah od 16 to 160 µg/ml (npr. 8 mg/500 ml oziroma 8 mg/50 ml) dati naslednja zdravila.

- **Cisplatin:** Aplikirati se smejo koncentracije do največ 0,48 mg/ml (npr. 240 mg v 500 ml) v času 1-8 ur.
- **5-fluorouracil:** Koncentracije do največ 0,8 mg/ml (npr. 2,4 g v 3 litrih ali 400 mg v 500 ml), ki se dajejo s hitrostjo vsaj 20 ml/uro (500 ml/24 ur). Višje koncentracije 5-fluorouracila lahko povzročijo precipitacijo (obarjanje) ondansetrona. Infuzija 5-fluorouracila sme vsebovati do 0,045 % magnezijevega klorida, poleg drugih dokazano združljivih pomožnih snovi.
- **Karboplatin:** Koncentracije v razponu 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (npr. 90 mg v 500 ml do 990 mg v 100 ml), aplicirane v času 10 minut do ene ure.
- **Etopozid:** Koncentracije v razponu 0,144 mg/ml do 0,25 mg/ml (npr. 72 mg v 500 ml do 250 mg v 1.000 ml), aplicirane v času 30 minut do ene ure.
- **Ceftazidim:** Odmerki v razponu 250 mg do 2.000 mg, rekonstituirani z vodo za injekcije, skladno s priporočili proizvajalca (npr. 2,5 ml za 250 mg in 10 ml za 2 g ceftazidima), ki se dajejo kot intravenska bolusna injekcija v času približno 5 minut.
- **Ciklofosfamid:** Odmerki v razponu 100 mg do 1 g, rekonstituirani z vodo za injekcije (5 ml na 100 mg ciklofosfamida), skladno s priporočili proizvajalca, ki se dajejo kot intravenska bolusna injekcija v času približno 5 minut.
- **Dokсорubicin:** Odmerki v razponu 10-100 mg, rekonstituirani z vodo za injekcije (5 ml na 10 mg dokсорubicina), skladno s priporočili proizvajalca, ki se dajejo kot intravenska bolusna injekcija v času približno 5 minut.
- **Deksametazon natrijev fosfat:** Lahko se aplicira 20 mg deksametazon natrijevega fosfata kot počasna intravenska injekcija v času 2-5 minut prek Y-nastavka kompleta za infundiranje 8 mg ali 16 mg ondansetrona, razredčenega v 50-100 ml združljive tekočine za infundiranje v času približno 15 minut. Dokazana je bila združljivost deksametazon natrijevega fosfata in ondansetrona, ki podpira dajanje teh zdravil prek istega seta za infundiranje, pri čemer v infuzijski liniji nastanejo koncentracije 32 µg/ml do 2,5 mg/ml za deksametazon natrijev fosfat in 8 µg/ml do 1 mg/ml za ondansetron.

### Način uporabe

za intravensko ali intramuskularno uporabo

Zdravilo Ondansetron Kalceks se lahko daje kot počasna intravenska injekcija, počasna intravenska infuzija ali intramuskularna injekcija.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem in združljive raztopine glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri sočasnem dajanju ondansetrona z apomorfinijevim kloridom so poročali o hudi hipotenziji in izgubi zavesti. Sočasna uporaba z apomorfinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so kazali preobčutljivost na druge selektivne antagoniste receptorjev 5HT<sub>3</sub>, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah.

Če se pojavijo težave z dihanjem, jih je treba zdraviti simptomatsko in medicinsko osebje jih mora natančno spremljati, saj so lahko dihalne težave znak preobčutljivostnih reakcij.

Ondansetron podaljša interval QT v odvisnosti v odmerka (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so v obdobju trženja poročali o primerih *torsade de pointes* pri bolnikih, ki so se zdravili z ondansetronom. Uporabi ondansetrona pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega intervala QT se je treba izogibati. Pri uporabi ondansetrona pri bolnikih, ki imajo podaljšan interval QT ali bi se jim ta lahko pojavil, vključno z bolniki z motnjami ravnovesja elektrolitov, kongestivnim srčnim popuščanjem, bradikardijami ali pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko vodijo v podaljšanje intervala QT ali motnje ravnovesja elektrolitov, je potrebna previdnost.

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.

Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z ondansetronom. Ondansetron je treba previdno uporabljati pri bolnikih z aritmijami ali motnjami prevajanja ter bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki ali beta-blokatorji, ter bolnikih z večjimi elektrolitskimi neravnovesji.

Po sočasnem dajanju ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil so poročali o serotoninemskem sindromu (glejte poglavje 4.5). Če je klinično utemeljeno sočasno zdravljenje z ondansetronom in drugimi serotoninergičnimi zdravili, je bolnika priporočljivo ustrezno opazovati.

Ondansetron lahko poveča čas prehoda hrane skozi debelo črevo, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z okvarjeno črevesno motiliteto (ali črevesno zaporo). Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati delovanje debelega črevesa.

Pri bolnikih po adeno-tonzilektomiji lahko uporaba ondansetrona za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja prikrije znake okultne krvavitve. Zato je treba takšne bolnike po uporabi ondansetrona skrbno spremljati.

##### *Pediatrična populacija*

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

##### *Pomožne snovi*

To zdravilo vsebuje 3,52 mg natrija na 1 ml, kar je enako 0,18 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### 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. Posebne raziskave so pokazale, da pri sočasnem dajanju z alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lidokainom, tiopentalom ali propofolom ni interakcij.

Ondansetron se presnavlja s pomočjo več encimov jetrnega citokroma P450 (CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2). Zaradi velikega števila jetrnih encimov, ki sodelujejo pri degradaciji ondansetrona, je tveganje za kompetitivne presnovne interakcije nizko ter zaviranje ali zmanjšanje aktivnosti encimskih

sistemov (npr. dedno pomanjkanje encima CYP2D6) kompenzira delovanje drugih encimskih sistemov. Zato je tudi v teh primerih celotni očistek ondansetrona skoraj nespremenjen.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi ondansetrona in zdravil, ki podaljšujejo interval QT in/ali vodijo v motnje elektrolitov. Uporaba ondansetrona z zdravili za podaljšanje intervala QT lahko še dodatno podaljša interval QT. Sočasna uporaba ondansetrona s kardiotoksičnimi zdravili (npr. antraciklini (kot so doksorubicin, daunorubicin) ali trastuzumab), antibiotiki (kot je eritromicin), antimikotiki (kot je ketokonazol), antiaritmiki (kot je amiodaron) in zaviralci beta (npr. atenolol ali timolol)) lahko povečajo tveganje za aritmije (glejte poglavje 4.4)

#### *Apomorfin*

Pri dajanju ondansetrona z apomorfinom so poročali o hudi hipotenziji in izgubi zavesti. Sočasna uporaba z apomorfinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Fenitoin, karbamazepin in rifampicin*

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

#### *Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI):*

V poročilih v obdobju trženja so poročali o serotoninskem sindromu (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, avtonomsko nestabilnostjo in nevromuskularnimi anomalijami) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil, vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (glejte poglavje 4.4).

#### *Tramadol*

Podatki iz dveh manjših študij interakcij kažejo, da lahko ondansetron zmanjša analgetični učinek tramadola.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

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

V kohortni študiji, v kateri so spremljali 1,8 milijona nosečnic, je bila uporaba ondansetrona v prvem trimestru povezana z zvečanim tveganjem za razcepljeno ustnico, čeljust in nebo (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.

Ondansetron se ne sme uporabljati v prvem trimestru nosečnosti.

### Dojenje

Ni znano, ali se ondansetron izloča v materino mleko. Podatkov o vplivu ondansetrona na dojenega otroka ali nastajanje mleka ni na voljo. Vendar pa je bilo dokazano izločanje ondansetrona v mleko živali v obdobju laktacije (podgane). Zato se priporoča prenehanje dojenja pred zdravljenjem z ondansetronom.

### Plodnost

Ondansetron nima vpliva na plodnost.

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi kontracepcije.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

Pri psihomotoričnih preiskavah ondansetron ne zmanjša uspešnosti in ne povzroči sedacije. Na podlagi farmakologije ondansetrona se ne pričakujejo škodljivi vplivi na tovrstne dejavnosti.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih (glede na zbirko podatkov MedDRA) in pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so bili v glavnem ugotovljeni na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj; upoštevana je bila incidenca neželenih učinkov pri placebo. Redki in zelo redki neželeni učinki so bili v glavnem ugotovljeni na podlagi podatkov iz spontanega poročanja.

Naslednje pogostnosti so bile ocenjene pri standardnih priporočenih odmerkih ondansetrona.

##### Bolezni imunskega sistema

*Redki:* takojšnje preobčutljivostne reakcije, ki so včasih lahko hude, vključno z anafilaksijo.

##### Bolezni živčevja

*Zelo pogosti:* glavobol.

*Občasni:* epileptični napadi, motnje gibanja (vključno s ekstrapiramidnimi simptomi, kot so distonične reakcije, okulogirna kriza in diskinezija), opaženi brez definitivnih dokazov za trajne klinične posledice.

*Redki:* omotica, večinoma povezana s prehitrim i.v. dajanjem.

##### Očesne bolezni

*Redki:* prehodne motnje vida (npr. zamegljen vid), večinoma pri prehitrem i.v. dajanju

*Zelo redki:* prehodna slepota, večinoma povezana z i.v. dajanjem.

V večini primerov slepote je v 20 minutah prišlo do popolnega okrevanja. Večina bolnikov je prejela kemoterapevtike, med njimi tudi cisplatin. Nekateri primeri prehodne slepote so bili kortikalnega izvora.

##### Srčne bolezni

*Občasni:* bolečina v prsih z depresijo segmenta S-T na EKG ali brez nje, bradikardija in aritmije.

*Redki:* podaljšanje intervala QT (vključno s *torsade de pointes*).

*Neznana:* miokardna ishemija (glejte poglavje 4.4).

##### Žilne bolezni

*Pogosti:* občutek toplote ali vročinskih oblivov.

*Občasni:* hipotenzija.

##### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Občasni:* kolcanje.

##### Bolezni prebavil

*Pogosti:* zaprtje.

*Neznana:* suha usta.

##### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Občasni:* asimptomatsko zvišanje vrednosti testov delovanja jeter. Ti dogodki so bili pogosto opaženi pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo s cisplatinom.

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* pordevanje.

*Zelo redki:* toksičen izpuščaj na koži, vključno s toksično epidermalno nekrolizo.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* lokalno draženje po i.v. dajanju.

#### *Pediatrična populacija*

Profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih je primerljiv 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:

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### *Simptomi in znaki*

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem ondansetrona so omejene. Vendar pa se lahko v primeru nenamernega prevelikega odmerjanja pričakujejo naslednji simptomi: motnje vida, hudo zaprtje, hipotenzija in vazovagalna epizoda s prehodnim AV blokom II. stopnje. V vseh primerih so učinki spontano izzveneli.

Ondansetron podaljša interval QT v odvisnosti v odmerka. V primerih prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje z EKG.

#### *Pediatrična populacija*

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 12 mesecev do 2 leti, so po nenamernem peroralnem zaužitju prevelikega odmerka ondansetrona (preseženo približno zaužitje 4 mg/kg) poročali o pediatričnih primerih, skladnih s serotoninim sindromom.

#### *Obvladovanje*

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

Nadaljnje zdravljenje mora potekati glede na klinično sliko ali skladno s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so ta na voljo.

Uporaba ipekakuane pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ondansetrona se ne priporoča, saj zaradi samega antiemetičnega delovanja ondansetrona ni verjetno, da se bodo nanjo bolniki odzvali.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti navzei, antagonisti serotonina (5HT3)



Oznaka ATC: A04AA01

### Mehanizem delovanja

Ondansetron je močan, visoko selektiven antagonist receptorjev 5HT<sub>3</sub>. Natančen mehanizem njegovega delovanja pri preprečevanju navzee in bruhanja ni znan.

Kemoterapevtiki s citotoksičnim vplivom in radioterapija lahko povzročijo sproščanje 5HT (serotonina) v tankem črevesu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnih vlaken vagusa prek receptorjev 5HT<sub>3</sub>. Ondansetron blokira proženje tega refleksa.

Aktiviranje aferentnih vlaken vagusa lahko sproži tudi sproščanje 5HT (serotonina) v *arei postremi*, kar nadalje spodbudi bruhanje preko centralnih mehanizmov. Tako je delovanje ondansetrona pri obvladovanju s citotoksično kemoterapijo in radioterapijo povzročeni navzea in bruhanje, verjetno posledica kompetitivnega antagonizma receptorjev 5HT<sub>3</sub> tako v perifernem kot tudi v osrednjem živčnem sistemu.

Mehanizem delovanja ondansetrona pri pooperativni navzei in bruhanju ni znan, vendar se predpostavlja, da je podoben kot pri navzei in bruhanju zaradi kemoterapije.

### Farmakodinamični učinki

Ondansetron ne vpliva na koncentracije prolaktina v plazmi.

### Podaljšanje intervala QT

Vpliv ondansetrona na interval QT so ocenili v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in aktivno učinkovino (moksifloksacinom) kontrolirani navzkrižni študiji pri 58 zdravih odraslih moških in ženskah.

Med odmerki ondansetrona sta bila 8 mg in 32 mg, infundirana intravensko v času 15 minut. Pri največjem testiranem odmerku 32 mg je po korekciji za izhodiščno vrednost največja povprečna (zgornja meja 90-% IZ) razlika QTcF v primerjavi s placebom znašala 19,6 (21,5) ms. Pri najmanjšem testiranem odmerku 8 mg je največja povprečna (zgornja meja 90-% IZ) po korekciji za izhodiščno vrednost razlika QTcF v primerjavi s placebom znašala 5,8 (7,8) ms. V tej študiji ni nobena meritev QTcF preseгла 480 ms in nobeno podaljšanje QTcF ni bilo daljše od 60 ms. Pri izmerjenih elektrokardiografskih intervalih PR in QRS niso opazili bistvenih sprememb.

### Klinična učinkovitost

#### *Pediatrična populacija*

#### Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije

Učinkovitost ondansetrona za obvladanje bruhanja in navzee, ki ju povzroči kemoterapija, so ocenili v dvojno slepem randomiziranem kliničnem preskušanju pri 415 bolnikih, starih od 1 leto do 18 let (S3AB3006). Na dneve kemoterapije so bolniki dobivali bodisi 5 mg/m<sup>2</sup> ondansetrona intravensko in 4 mg ondansetrona peroralno po 8-12 urah bodisi 0,45 mg/kg ondansetrona intravensko in placebo peroralno po 8-12 urah. Po kemoterapiji sta obe skupini prejemale raztopino 4 mg ondansetrona dvakrat na dan 3 dni. Popolno obvladanje bruhanja na najslabši dan kemoterapije je bilo doseženo pri 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> ondansetrona intravensko + 4 mg ondansetrona peroralno) v primerjavi z 41 % (0,45 mg/kg ondansetrona intravensko + placebo peroralno).

Dvojno slepo, randomizirano, s placebom kontrolirano preskušanje (S3AB4003) pri 438 bolnikih, starih od 1 leto do 17 let, je pokazalo popolno obvladanje bruhanja na najslabši dan kemoterapije pri: 73 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen v odmerku 5 mg/m<sup>2</sup> intravensko skupaj z 2-4 mg deksametazona peroralno, ter pri 71 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen kot raztopina v odmerku 8 mg skupaj z 2-4 mg deksametazona peroralno na dneve kemoterapije. Po kemoterapiji sta obe skupini prejemale raztopino 4 mg ondansetrona dvakrat na dan 2 dni. Neželeni učinki se med obema terapevtskima skupinama niso razlikovali niti po splošni incidenci niti po vrstah opaženih neželenih učinkov.

Učinkovitost ondansetrona pri 75 otrocih, starih od 6 mesecev do 48 mesecev, so raziskali v odprti, neprimerjalni študiji z enim krakom (S3A40320). Vsi otroci so prejeli tri odmerke ondansetrona intravensko (vsak 0,15 mg/kg telesne mase), aplicirane 30 minut pred začetkom kemoterapije in potem

v presledku štiri in osem ur po prvem odmerku. Popolno obvladanje emeze je bilo doseženo pri 56 % bolnikov.

Druga odprta, neprimerjalna študija z enim krakom (S3A239), v katero je bilo vključenih 28 otrok, je raziskala učinkovitost enega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg ondansetrona, ki sta mu sledila dva peroralna odmerka 4 mg ondansetrona pri otrocih, starih manj kot 12 let, in po 8 mg pri otrocih, starih 12 let ali več. Popolno obvladanje bruhanja je bilo doseženo pri 42 % bolnikov.

#### Pooperativna navzea in bruhanje

Učinkovitost enkratnega odmerka ondansetrona pri preprečevanju pooperativne navzee in bruhanja so raziskali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 670 bolnikih, starih od 1 mesec do 24 mesecev (postkonceptcijska starost  $\geq$  44 tednov, telesna masa  $\geq$  3 kg) (S3A40323). Vključeni preiskovanci so imeli načrtovan elektiven kirurški poseg v splošni anesteziji in so imeli status  $\leq$  III. po ASA. En sam odmerek ondansetrona 0,1 mg/kg je bil uporabljen v petih minutah po uvedbi anestezije. Delež preiskovancev, ki so imeli med 24-odbojem ocenjevanja 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 nadzorovane študije so izvedli pri 1.469 bolnikih in bolnicah (starih od 2 leti do 12 let), ki so dobili splošno anestezijo. Bolnike so randomizirali bodisi v skupino za enkratni 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) bodisi v skupino za placebo (število bolnikov = 734). Študijsko zdravilo so dajali vsaj 30 sekund, tik pred uvedbo anestezije ali tik po njej. Ondansetron je navzeo in bruhanje preprečil statistično značilno učinkoviteje kot placebo. Rezultati teh študij so povzeti v spodnji preglednici.

Študija	Opazovani dogodek	Ondansetron (%)	Placebo (%)	vrednost p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	brez navzee	64	51	0,004
S3GT11	brez emeze	60	47	0,004

CR = brez emetičnih epizod, reševalnih zdravil ali prekinitve študije

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti ondansetrona se pri ponavljajočem odmerjanju ne spremenijo.

#### Absorpcija

Najvišje plazemske koncentracije 30 ng/ml se dosežejo približno 1,5 ure po peroralnem dajanju odmerka 8 mg. Po enkratnem intramuskularnem ali intravenskem dajanju odmerka 4 mg ondansetrona se ustrezajoče koncentracije v krvi dosežejo v 10 minutah.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 140 litrov. 70-76 % ondansetrona se veže na beljakovine v plazmi.

#### Biotransformacija in izločanje

Ondansetron se po več poteh prek jetrne presnove izloča iz sistemskega obtoka. Odsotnost encima CYP2D6 (polimorfizem debrisoqvina) ne vpliva na farmakokinetiko ondansetrona. Manj kot 5 % absorbiranega odmerka se izloči nespremenjenega v urin. Razpolovni čas izločanja je približno 3-5 ur.

#### Posebne populacije bolnikov

Pokazale so se razlike med spoloma pri porazdelitvi ondansetrona, pri čemer je po peroralni uporabi ondansetrona pri ženskah prišlo do večje stopnje in obsega absorbcije, sistemski očistek in volumen porazdelitve (glede na telesno maso) pa manjša.

#### *Otroci in mladostniki (starosti 1 mesec do 17 let)*

Pri operiranih pediatričnih bolnikih, starih od 1 mesec do 4 mesece ( $n = 19$ ), je bil očistek, prilagojen na telesno maso, približno 30 % počasnejši kot pri bolnikih, starih od 5 do 24 mesecev ( $n = 22$ ), a primerljiv tistemu pri bolnikih, starih od 3 leta 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 starosti 1 do 4 mesece je mogoče deloma pojasniti z večjim odstotkom celotne telesne tekočine pri novorojenčkih in dojenčkih in večjim volumnom porazdelitve v vodi topnih učinkovin, kakršna je ondansetron.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 12 let, ki so jim opravili elektivni kirurški poseg v splošni anesteziji, sta bili absolutni vrednosti očistka in volumna porazdelitve ondansetrona manjši kot pri odraslih bolnikih. Oba parametra sta naraščala linearno s telesno maso in se pri starosti 12 let približala vrednostim pri mladih odraslih. Če se očistek in volumen porazdelitve normalizirata na telesno maso, so vrednosti teh dveh parametrov med različnimi starostnimi skupinami podobne. Uporaba odmerjanja na podlagi telesne mase omogoča kompenzacijo s starostjo povezanih razlik in je učinkovita pri normalizaciji sistemske izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih.

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili pri 428 preiskovancih (onkoloških bolnikih, 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 ali intravenski uporabi pri otrocih in mladostnikih primerljiva s tisto pri odraslih, z izjemo dojenčkov, starih od 1 do 4 mesece. Volumen porazdelitve 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 določiti, ali je bilo dodatno zmanjšanje očistka pri dojenčkih, starih od 1 do 4 mesece, povezano s starostjo, ali pa gre preprosto za inherentno variabilnost zaradi majhnega števila preiskovancev v tej starostni skupini. Ker so bolniki, mlajši od 6 mesecev, za kooperativno navzeo in bruhanje dobili le en odmerek, ni verjetno, da bi bil manjši očistek klinično pomemben.

#### *Starejši bolniki*

Študije v zgodnji fazi I pri zdravih starejših prostovoljcih so pokazale blago, s staranjem povezano zmanjšanje očistka, in podaljšanje razpolovnega časa ondansetrona. Vendar pa je široka variabilnost med posamezniki povzročila precejšnje prekrivanje farmakokinetičnih parametrov med mlajšimi ( $< 65$  let) in starejšimi osebami ( $\geq 65$  let). Niso opazili razlik v varnosti in učinkovitosti med mlajšimi in starejšimi bolniki z rakom, ki so bili vključeni v klinične študije za raziskovanje s kemoterapijo izzvane navzee in bruhanja, izvedene za potrebe oblikovanja drugačnih priporočil za odmerjanje pri starostnikih.

Na podlagi novejših podatkov o plazemskih koncentracijah ondansetrona ter modeliranja izpostavljenosti in odziva se predvideva večji učinek na QTcF pri bolnikih, starih  $\geq 75$  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 »Starejši  $\geq 65$  let«).

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-60 ml/min) sta po intravenski aplikaciji ondansetrona sistemski očistek in volumen porazdelitve zmanjšana, kar se kaže v rahlem, vendar klinično nepomembnem podaljšanju razpolovnega časa izločanja (5,4 ure). Študija pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki so potrebovali redno hemodializo (proučevali so obdobje med dializami), je pokazala, da je bila farmakokinetika ondansetrona po intravenski uporabi v glavnem nespremenjena.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je sistemski očistek ondansetrona znatno zmanjšan, razpolovni čas izločanja je daljši (15-32 ur), peroralna biološka uporabnost pa se zaradi zmanjšane predsistemske presnove približuje 100 %.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

#### *Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja*

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih niso odkrile dokazov za kakršne koli škodljive vplive na plod pri apliciranju odmerkov ondansetrona, približno 6-krat oziroma 24-krat večjih od največjega priporočenega peroralnega odmerka pri človeku 24 mg/dan glede na telesno površino, v obdobju organogeneze.

Pri študijah embrio-fetalnega razvoja na podganah in kuncih so breje živali dobivale peroralne odmerke ondansetrona do 15 mg/kg/dan oziroma 30 mg/kg/dan v obdobju organogeneze. Z izjemo rahlega upada pridobivanja telesne mase kunčjih samic ondansetron ni imel znatnih učinkov na samice matere ali razvoj potomstva. Pri uporabljenih odmerkih 15 mg/kg/dan pri podganah in 30 mg/kg/dan pri kuncih so samice dobivale odmerke, približno 6-krat oziroma 24-krat večje od največjega priporočenega peroralnega odmerka pri človeku 24 mg/dan glede na telesno površino.

V študijah vpliva na prenatalni in postnatalni razvoj so breje podgane dobivale peroralne odmerke ondansetrona 15 mg/kg/dan od 17. dne gestacije do kotitve 21. dne. Z izjemo rahlega upada pridobivanja telesne mase ondansetron ni imel vpliva na breje podgane ali na prenatalni in postnatalni razvoj potomstva, vključno z reproduktivnim vedenjem pri generaciji F1. Pri odmerkih 15 mg/kg/dan pri podganah so samice matere dobivale odmerke, približno 24-krat večje od največjega priporočenega peroralnega odmerka pri človeku 24 mg/dan glede na telesno površino.

Ondansetron in njegovi presnovki se kopičijo v mleku podgan; razmerje koncentracij v mleku v primerjavi s plazmo je 5,2:1. Študija na kloniranih humanih kardiakalnih ionskih kanalčkih je pokazala, da ima ondansetron v klinično relevantnih koncentracijah potencial za vpliv na kardiakalno repolarizacijo prek blokade kalijevih kanalčkov hERG. Obstajajo klinična poročila o spremembah EKG (glejte poglavje 4.4).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid  
citronska kislina monohidrat  
natrijev citrat dihidrat  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Ondansetron Kalceks raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme dajati v isti injekcijski brizgi ali setu za infuzijo skupaj z drugimi zdravili.

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

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odprtju ampule: zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

### Rok trajanja po redčenju

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za 7 dni pri temperaturi 25 °C in 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in potrjeno 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 po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2 ml ali 4 ml raztopine v prozornih steklenih ampulah s prelomno zarezo (OPC, one point cut). Ampule so pakirane v podstavek. Podstavek je pakiran v zunanjo škatlo.

Velikosti pakiranja:

5, 10 ali 25 ampul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Zdravilo se ne sme uporabiti, če so prisotni vidni znaki kvarjenja (npr. vidni delci in sprememba barve).

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju ampule. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Ondansetron Kalceks se ne sme avtoklavirati.

Lahko se redči z naslednjimi intravenskimi raztopinami za infundiranje:

- raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %),
- raztopino manitola 100 mg/ml (10 %),
- Ringerjevo raztopino,
- raztopino kalijevega klorida 3 mg/ml (0,3 %) in natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- raztopino kalijevega klorida 3 mg/ml (0,3 %) in glukoze 50 mg/ml (5 %),
- Ringerjevim laktatom.

Zdravilo Ondansetron Kalceks je po redčenju z navedenimi raztopinami za infundiranje dokazano združljivo z injekcijskimi brizgami iz polipropilena (PP), steklenicami tipa I, vrečkami za infuzijo iz polietilena (PE), polivinilklorida (PVC) in etilvinilacetata (EVA) ter cevkami iz PVC in PE. Nerazredčeno zdravilo Ondansetron Kalceks raztopina za injiciranje/infundiranje je dokazano združljivo z injekcijskimi brizgami iz PP.

### Združljivost z drugimi zdravili

Ondansetron se lahko daje z intravensko infuzijo (1 mg/uro). V nadaljevanju navedena zdravila se lahko dajejo skozi Y-nastavek seta za infundiranje ondansetrona v koncentracijah 16 do 160 µg/ml (npr. 8 mg/500 ml oziroma 8 mg/50 ml) (glejte poglavje 4.2).

- cisplatin
- 5-fluorouracil
- karboplatin
- etopozid
- ceftazidim
- ciklofosfamid
- doksorubicin
- deksametazon

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

#### **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/21/02858/001-006

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21.10.2021

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24.2.2022