

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ondanzetron Kabi 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 2 mg ondanzetrona u obliku ondanzetronklorida dihidrata.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 4 mg ondanzetrona.

Jedna ampula od 4 ml sadrži 8 mg ondanzetrona.

1 ml otopine sadrži 3,34 mg natrija u obliku natrijevog citrata dihidrata i natrijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju ili infuziju, za intravensku primjenu.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Ondanzetron Kabi je indiciran za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih primjenom citotoksične kemoterapije i radioterapije, te za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja.

Pedijatrijska populacija

Ondanzetron Kabi je indiciran za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom u djece ≥ 6 mjeseci, te za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja u djece ≥ 1 mjeseca.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Mučnina i povraćanje uzrokovano kemoterapijom i radioterapijom

Odrasli

Emetogeno liječenje karcinoma različito je ovisno o dozi i kombinaciji primijenjene kemoterapije i radioterapije. Način primjene i doza ondanzetrona primjenjuje se fleksibilno unutar preporučene doze od 8 do 32 mg na dan, prema niže navedenom:

Emetogena kemoterapija i radioterapija

Bolesnicima koji se liječe emetogenom kemoterapijom i radioterapijom ondanzetron se može primijeniti peroralno, rektalno, intravenski ili intramuskularno. Ondanzetron Kabi je samo za intravensku primjenu.

Većini bolesnika koji se liječe emetogenom kemoterapijom ili radioterapijom, daje se 8 mg ondanzetrona sporom intravenskom injekcijom (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili kratkotrajnom intravenskom infuzijom 15 minuta prije početka kemoterapije, a zatim 8 mg oralno svakih 12 sati.

Da bi se izbjegla pojava odgođene ili produljene emeze nakon prva 24 sata, potrebno je nastaviti primjenu ondanzetrona peroralno ili rektalno tijekom 5 dana nakon ciklusa liječenja.

Za podatke o primjeni kroz usta ili rektalno, molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka ondanzetron tableta, odnosno čepića.

Visoko emetogena kemoterapija npr. visoke doze cisplatina

Za bolesnike koji uzimaju visoko emetogenu kemoterapiju, npr. visoke doze cisplatina, ondanzetron se može primijeniti peroralno, rektalno, intravenski ili intramuskularno.

Ondanzetron se pokazao jednako djelotvoran u sljedećim shemama doziranja u prva 24 sata kemoterapije:

- Jednokratna doza od 8 mg u obliku polagane intravenske injekcije (u trajanju od najmanje 30 sekundi) neposredno prije kemoterapije.
- Doza od 8 mg u obliku polagane intravenske injekcije (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili kratkotrajne intravenske infuzije 15 minuta prije početka kemoterapije, nakon koje slijede dvije dodatne intravenske doze od 8 mg nakon dva do četiri sata, ili konstantna infuzija u dozi od 1 mg/sat tijekom 24 sata.
- Maksimalna početna intravenska doza od 16 mg, razrijeđena u 50-100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0.9% w/v) ili neke druge kompatibilne otopine (vidjeti kompatibilnost s otopinama za infuziju u točki 6.6.), primijenjena u obliku infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta neposredno prije početka kemoterapije.

Ne smije se primijeniti pojedinačna doza veća od 16 mg zbog o dozi ovisnog povećanja rizika od produženja QT intervala (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Izbor režima doziranja potrebno je odrediti na temelju težine emetogene terapije.

Djelotvornost ondanzetrona na visoko emetogenu kemoterapiju može se pojačati jednokratnom intravenskom injekcijom 20 mg deksametazon natrijevog fosfata, prije primjene kemoterapije.

Da se izbjegne pojava odgođene ili produljene emeze nakon prva 24 sata, potrebno je nastaviti s primjenom ondanzetrona oralnim ili rektalnim putem tijekom 5 dana nakon ciklusa liječenja.

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV) u djece u dobi ≥ 6 mjeseci i u adolescenata (< 18 godina)

Doza ondanzetrona za CINV može se izračunati na temelju površine tijela (BSA, od eng. *body surface area*) ili na temelju tjelesne težine - vidjeti dolje. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, ondanzetron je primijenjen intravenskom infuzijom, razrijeđen u 25 do 50 ml fiziološke otopine ili druge kompatibilne infuzijske otopine i primijenjen u trajanju od najmanje 15 minuta. Ukupne dnevne doze ondanzetrona izračunate na temelju tjelesne težine, veće su u usporedbi s dozama izračunatim na temelju površine tijela (BSA) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ondanzetron Kabi injekciju potrebno je razrijediti u 5% otopini glukoze ili 0,9% otopini natrijevog klorida ili drugoj kompatibilnoj infuzijskoj otopini (vidjeti dio 6.6) i primijeniti u obliku intravenske infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ne postoje podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja o primjeni ondanzetrona u prevenciji odgođene ili produljene mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV). Ne postoje podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja o primjeni ondanzetrona kod radioterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja u djece.

Doziranje prema površini tijela (BSA)

Ondanzetron Kabi je potrebno primijeniti neposredno prije kemoterapije kao pojedinačnu intravensku dozu od 5 mg/m². Pojedinačna intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg.

Peroralna primjena može započeti 12 sati kasnije i može se nastaviti do 5 dana ukupno (Tablica 1.)

Ukupna doza tijekom 24 sata (primijenjeno kao podijeljene doze) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tablica 1: Doziranje na temelju BSA kod kemoterapije u djece ≥ 6 mjeseci i adolescenata (< 18 godina)

BSA	1. dan ^(a,b)	Od 2.-6. dana ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirupa* nakon 12 sati	2 mg sirupa* svakih 12 sati
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ i $< 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sirupa* ili 1 tableta nakon 12 sati	4 mg sirupa* ili 1 tableta svakih 12 sati
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. ili 8 mg i.v. plus 8 mg sirupa* ili 1 tableta nakon 12 sati	8 mg sirupa* ili 1 tableta svakih 12 sati

a) intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg

b) ukupna doza tijekom 24 sata (primijenjeno kao podijeljene doze) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg

* sirup nije registriran u Republici Hrvatskoj

Doziranje prema tjelesnoj težini

Ukupne dnevne doze izračunate na temelju tjelesne težine, veće su u usporedbi s dozama izračunatim na temelju površine tijela (BSA) (vidjeti dio 4.4).

Ondanzetron Kabi je potrebno primijeniti neposredno prije kemoterapije, kao pojedinačnu intravensku dozu od 0,15 mg/kg. Pojedinačna intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg.

Dvije sljedeće intravenske doze mogu se dati u 4-satnim razmacima.

Peroralna primjena može započeti 12 sati nakon intravenske primjene ondanzetrona i može trajati do ukupno 5 dana (Tablica 2). Ukupna doza tijekom 24 sata (primijenjeno kao podijeljene doze) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tablica 2: Doziranje na temelju tjelesne težine kod mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom u djece ≥ 6 mjeseci i adolescenta (< 18 godina)

Tjelesna težina	1. dan ^(a,b)	2.-6. dan ^(b)
≤ 10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	2 mg sirupa* svakih 12 sati
> 10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	4 mg sirupa* ili 1 tableta svakih 12 sati

a) intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg

b) ukupna doza tijekom 24 sata (primijenjeno kao podijeljene doze) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg

* sirup nije registriran u Republici Hrvatskoj

Stariji bolesnici

U bolesnika u dobi od 65 do 74 godine, može se primijeniti raspored doziranja za odrasle.

Sve intravenske doze potrebno je razrijediti u 50-100 ml fiziološke ili neke druge kompatibilne otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6) i primijeniti u obliku infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, ne smije se prekoračiti početna intravenska doza od 8 mg ondanzetrona. Sve intravenske doze potrebno je razrijediti u 50-100 ml fiziološke ili neke druge kompatibilne otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6) i primijeniti u obliku infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta. Nakon početne doze od 8 mg mogu slijediti dvije dodatne intravenske doze od 8 mg, primijenjene u obliku intravenske infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta i primijenjene s razmakom od najmanje 4 sata (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna promjena dnevnog doziranja, učestalosti doziranja niti puta primjene ondanzetrona.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre klirens ondanzetrona značajno je smanjen, a poluvrijeme u serumu značajno produljeno. U takvih se bolesnika ne smije prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg te je stoga preporučena parenteralna ili peroralna primjena.

Bolesnici sa slabim metabolizmom sparteina/debrizokina

Poluvrijeme eliminacije ondanzetrona se ne mijenja u bolesnika koji imaju slab metabolizam sparteina i debrizokina. Stoga u takvih bolesnika, razine izloženosti lijeku nakon ponovljenog doziranja neće biti različite od razina izloženosti lijeku zabilježenih u općoj populaciji. Nije potrebna promjena dnevnog doziranja ili učestalosti primjene lijeka.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Odrasli

Prevenција postoperativne mučnine i povraćanja (PONV)

Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja ondanzetron se može primijeniti intravenski ili oralno.

Ondanzetron se može primijeniti u obliku jednokratne doze od 4 mg polaganom intravenskom injekcijom (u trajanju od najmanje 30 sekundi) prilikom uvođenja anestezije.

Liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja

Za liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja preporuča se jednokratna doza od 4 mg primijenjena polaganom intravenskom injekcijom.

Pedijatrijska populacija

Prevenција postoperativne mučnine i povraćanje u djece u dobi ≥ 1 mjesec i adolescenata

Za prevenciju mučnine i povraćanja u pedijatrijskih bolesnika na kojima se obavlja kirurški zahvat pod općom anestezijom, Ondanzetron Kabi se može primijeniti polaganom intravenskom injekcijom (u trajanju ne kraćem od 30 sekundi) u pojedinačnoj dozi od 0,1 mg/kg do maksimalne doze od 4 mg prije, za vrijeme ili nakon uvođenja anestezije.

Liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja u djece u dobi ≥ 1 mjesec i adolescenata

Za liječenje postojeće mučnine i povraćanja u pedijatrijskih bolesnika, nakon operativnog zahvata obavljenog pod općom anestezijom, ondanzetron se može primijeniti polaganom intravenskom injekcijom (u trajanju ne kraćem od 30 sekundi) u dozi od 0,1 mg/kg do maksimalne doze od 4 mg.

Ne postoje podaci o primjeni ondanzetrona u liječenju postoperativne mučnine i povraćanja u djece u dobi mlađe od 2 godine.

Stariji bolesnici

Kod starijih osoba iskustvo o uporabi ondanzetrona u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja je ograničeno, međutim ondanzetron se dobro podnosi kod bolesnika u dobi preko 65 godina koji primaju kemoterapiju.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebna prilagodba doze, učestalosti doziranja ili puta primjene.

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre klirens ondanzetrona značajno je

smanjen, a poluvrijeme u serumu značajno produljeno. U takvih se bolesnika ne smije prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg, stoga se preporuča parenteralna ili peroralna primjena.

Bolesnici sa slabim metabolizmom sparteina/debrizokina

Poluvrijeme eliminacije ondanzetrona se ne mijenja u bolesnika koji imaju slab metabolizam sparteina i debrizokina. U takvih bolesnika nakon ponovljena doziranja neće se promijeniti razina izloženosti lijeku u odnosu prema općoj populaciji. Nije potrebno prilagodba dnevne doze niti učestalosti primjene.

Način primjene

Za injekciju ili infuziju u venu, nakon razrjeđivanja.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena apomorfina (vidjeti dio 4.5.), temeljem prijave izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondanzetron primjenjivao s apomorfinkloridom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika u kojih se javila preosjetljivost na druge selektivne antagoniste 5HT₃ receptora.

Respiratorne događaje potrebno je liječiti simptomatski, a kliničari ih moraju posebno pratiti kao predskazatelje reakcija preosjetljivosti.

Ondanzetron produljuje QT interval, ovisno o dozi (vidjeti dio 5.1). Dodatno, tijekom postmarketinškog praćenja zabilježeni su slučajevi ‘torsade de pointes’ u bolesnika koji su koristili ondanzetron. Ondanzetron se mora izbjegavati u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT. Ondanzetron se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produljenje QTc, uključujući bolesnike s poremećajima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama ili bolesnike koji uzimaju druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili poremećaja elektrolita.

U bolesnika liječenih ondanzetronom zabilježeni su slučajevi ishemije miokarda. U nekih bolesnika, posebno u slučaju intravenske primjene, simptomi su se pojavili odmah nakon primjene ondanzetrona. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome ishemije miokarda.

Hipokalijemija i hipomagnezijemija se moraju korigirati prije primjene ondanzetrona.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji opisuju bolesnike sa serotoninским sindromom (uključujući i promijenjeno mentalno stanje, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)).

Ako je istodobno liječenje ondanzetronom i drugim serotoninergičkim lijekovima klinički nužno, preporučuje se pratiti stanje bolesnika na odgovarajući način.

Poznato je da ondanzetron usporava peristaltiku debelog crijeva pa bolesnici sa znakovima subakutne intestinalne opstrukcije moraju biti pod liječničkim nadzorom nakon primjene lijeka.

U bolesnika s adenotonzilarnom operacijom prevencija mučnine i povraćanja ondanzetronom može zamaskirati okultno krvarenje. Stoga se takve bolesnike mora pomno pratiti nakon primjene ondanzetrona.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija:

Pedijatrijski bolesnici koji primaju ondanzetron uz hepatotoksičnu kemoterapiju moraju se pomno pratiti zbog mogućeg oštećenja funkcije jetre.

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV)

Kada se doza određuje na temelju tjelesne težine (mg/kg) i primjenjuje u tri doze uz 4-satne intervale, ukupna dnevna doza bit će veća nego kada se daje jedna pojedinačna doza od 5 mg/m² uz jednu peroralnu dozu nakon toga. U kliničkim ispitivanjima nije uspoređivana djelotvornost ovakva dva različita režima doziranja. Usporedba putem ukriženog ispitivanja ukazuje na sličnu djelotvornost oba režima doziranja (vidjeti dio 5.1).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne postoje podaci da ondanzetron inducira ili inhibira metabolizam drugih lijekova koji se često istodobno daju uz njega. Posebna ispitivanja su pokazala da ne postoje interakcije kada se ondanzetron primjenjuje uz alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental ili propofol.

Ondanzetron se metabolizira putem više jetrenih citokroma P450 enzima: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2. Zbog više metaboličkih enzima koji mogu metabolizirati ondanzetron, inhibicija enzima ili smanjena aktivnost jednog od enzima (npr. genetski nedostatak CYP2D6) normalno se kompenzira drugim enzimima i uzrokuje manje ili ne tako značajne promjene u ukupnom klirensu ondanzetrona ili potrebnim dozama.

Oprez je potreban prilikom istodobne primjene ondanzetrona i lijekova koji produljuju QT interval i/ili dovode do poremećaja elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Uporaba ondanzetrona uz lijekove koji produljuju QT interval može rezultirati dodatnim produljenjem QT intervala.

Istodobna uporaba ondanzetrona i kardiotoksičnih lijekova (npr. antraciklina poput doksorubicina, daunorubicina ili trastuzumaba), antibiotika (kao što je eritromicin), lijekova za liječenje gljivičnih infekcija/ Cushingovog sindroma (kao što je ketokonazol), antiaritmika (kao što je amiodaron) i beta blokatora (kao što su atenolol ili timolol) može povećati rizik od nastanka aritmija (vidjeti dio 4.4).

Serotoninergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI): nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji opisuju bolesnike sa serotoninским sindromom (uključujući i promijenjeno

mentalno stanje, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)) (vidjeti dio 4.4).

Apomorfin: temeljem prijave izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondanzetron primjenjivao s apomorfinkloridom, istodobna primjena s apomorfinom je kontraindicirana.

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin: u bolesnika liječenih potentnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) klirens nakon peroralne primjene ondanzetrona bio je povećan, a koncentracije ondanzetrona u krvi su se smanjile.

Tramadol:

podaci iz malih ispitivanja ukazuju da ondanzetron može umanjiti analgetički učinak tramadola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti upotrebu kontracepcije.

Trudnoća:

Na temelju iskustva iz epidemioloških ispitivanja u ljudi, postoji sumnja da ondanzetron uzrokuje orofacijalne malformacije, ako se primijeni tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

U jednom kohortnom ispitivanju koje je uključivalo 1,8 milijuna trudnoća, primjena ondanzetrona tijekom prvog tromjesečja bila je povezana s povećanim rizikom od orofacijalnih rascjepa (3 dodatna slučaja na 10 000 liječenih žena; prilagođeni relativni rizik 1,24 (95% CI 1,03 – 1,48)).

Dostupna epidemiološka ispitivanja o srčanim malformacijama pokazuju proturječne rezultate. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke lijeka u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Ondanzetron se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Dojenje:

Ispitivanja su pokazala da se ondanzetron izlučuje u mlijeko životinja. Stoga se preporučuje da majke koje uzimaju ondanzetron ne doje.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju ondanzetrona na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ondanzetron ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Vrlo česte, česte i manje česte nuspojave određene su uglavnom na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja. Incidencija nuspojava u skupini koja je koristila placebo uzeta je u obzir. Rijetke i vrlo rijetke nuspojave određene su uglavnom na temelju post-marketingških spontanijh prijava.

Sljedeće učestalosti nuspojava procijenjene su pri standardnim preporučenim dozama ondanzetrona u pojedinim indikacijama i farmaceutskim oblicima. Profil nuspojava u djece i adolescenata je bio usporediv s onim uočenim kod odraslih.

<u>Vrlo česte</u>	<u>Česte</u>	<u>Manje česte</u>	<u>Rijetke</u>	<u>Vrlo rijetke</u>	<u>Nepoznato</u>
Poremećaji imunološkog sustava					
			Trenutne reakcije preosjetljivosti, ponekad teške uključujući i anafilaksiju ¹ , koja može biti fatalna.		
Poremećaji živčanog sustava					
Glavobolja		Napadaji, poremećaji pokreta uključujući ekstrapiramidne reakcije, poput distoničkih reakcija, okulogirične krize te diskinezije ² .	Omaglica pretežito tijekom brze intravenske primjene, koja se u većini slučajeva može spriječiti ili riješiti produljenjem trajanja infuzije.		
Poremećaji oka					
			Prolazni poremećaji vida (npr. замуćenje vida) pretežito tijekom intravenske primjene.	Prolazna sljepoća prvenstveno tijekom intravenske primjene ³ .	
Srčani poremećaji					
		Srčana aritmija, bol u prsištu s ili bez depresije ST segmenta, bradikardija.	QTc prolongacija (uključujući Torsade de pointes) (vidjeti dio 4.4).		Ishemija miokarda (vidjeti dio 4.4)

<u>Vrlo česte</u>	<u>Česte</u>	<u>Manje česte</u>	<u>Rijetke</u>	<u>Vrlo rijetke</u>	<u>Nepoznato</u>
Krvožilni poremećaji					
	Osjećaj vrućine ili crvenilo praćeno osjećajem vrućine.	Hipotenzija.			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					
		Štucavica.			
Poremećaji probavnog sustava					
	Konstipacija.				
Poremećaji jetre i žuči					
		Asimptomatsko povećanje testova jetrene funkcije ⁴ .			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
				Toksične kožne erupcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
	Lokalne reakcije na mjestu intravenske injekcije – naročito kod ponovljene primjene				

1. Anafilaksija može biti po život opasna. Reakcije preosjetljivosti također su primijećene kod bolesnika koji su pokazali iste simptome pri primjeni drugih selektivnih antagonista 5HT₃ receptora.

2. Zabilježeno, ali bez definitivnog dokaza trajnih kliničkih posljedica

3. Većina slučajeva sljepoće se povukla unutar 20 minuta. Većina bolesnika je primila kemoterapiju koja je uključivala cisplatin. U nekim slučajevima prolazna sljepoća je prijavljena kao kortikalna po porijeklu.

4. Ove nuspojave su zabilježene često u bolesnika koji primaju kemoterapiju s cisplatinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Iskustvo s predoziranjem ondanzetronom je ograničeno. U većini slučajeva, simptomi su bili slični onima zabilježenim u bolesnika koji su primili preporučene doze (vidjeti dio 4.8). Zabilježene pojave uključuju poremećaje vida, tešku konstipaciju, hipotenziju i vazovagalne epizode s prolaznim AV blokom II. stupnja.

Ondanzetron produljuje QT interval, ovisno o dozi. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje EKG-a.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski slučajevi koji su u skladu sa serotoninским sindromom bili su prijavljeni nakon nehotičnog oralnog predoziranja ondanzetronom (prekoračen procijenjen unos od 4 mg/kg) u dojenčadi i djece u dobi od 12 mjeseci do 2 godine.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot za ondanzetron, pa je stoga u svim slučajevima kada se sumnja na predoziranje potrebno primijeniti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

Primjena ipekakuane u liječenju predoziranja ondanzetronom nije preporučena jer nije vjerojatno da će bolesnici imati odgovor zbog antiemetičnog učinka samog ondanzetrona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine; antagonisti serotonina (5HT₃)

ATK oznaka: A04AA01

Mehanizam djelovanja

Ondanzetron je potentan, visoko selektivan antagonist 5HT₃ receptora. Točan mehanizam njegovog djelovanja u kontroli mučnine i povraćanja nije u potpunosti poznat.

Kemoterapijski lijekovi i radioterapija mogu uzrokovati otpuštanje serotonina (5HT) u tankom crijevu koji može uzrokovati refleks povraćanja aktivirajući vagusna aferentna vlakana putem 5HT₃ receptora. Ondanzetron sprječava pokretanje tog refleksa. Aktivacija vagusnih aferentnih vlakana također može izazvati otpuštanje 5HT u području areae postremae, smještene na dnu četvrte moždane komore i potaknuti refleks povraćanja putem centralnog mehanizma. Djelovanje ondanzetrona u suzbijanju mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom je vjerojatno posljedica antagonističkog djelovanja na 5HT₃ receptore smještene na neurone perifernog i centralnog živčanog sustava. Mehanizam djelovanja u postoperativnoj mučnini i povraćanju nije poznat, ali se pretpostavlja da je sličan kao i u mučnini i povraćanju uzrokovanoj citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom.

Ondanzetron ne mijenja koncentracije prolaktina u plazmi.

Uloga ondanzetrona u opijatsko induciranoj emezi još nije utvrđena.

Produljenje QTc intervala

Učinak ondanzetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom, unakrsnom ispitivanju u 58 zdravih

odraslih muškaraca i žena. Primjenjivane su doze ondanzetrona od 8 mg i 32 mg intravenski tijekom 15 minuta. Pri najvišoj ispitivanoj dozi od 32 mg maksimalna srednja (gornja granica od 90% CI) razlika QTcF u odnosu na placebo, nakon korekcije početne vrijednosti, iznosila je 19,6 (21,5) milisekundi. Pri najnižoj ispitivanoj dozi od 8 mg najveća srednja (gornja granica od 90 % CI) razlika QTcF u odnosu na placebo, nakon korekcije početne vrijednosti, iznosila je 5,8 (7,8) milisekundi. U ovom ispitivanju nije bilo izmjerenih vrijednosti QTcF većih od 480 milisekundi niti produženja QTcF za više od 60 milisekundi. Nisu uočene značajne razlike u mjerenim elektrokardiografskim PR i QRS intervalima.

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV)

Djelotvornost ondanzetrona, u kontroli mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom u liječenju karcinoma, procijenjena je u dvostruko-slijepom, randomiziranom ispitivanju u 415 bolesnika u dobi od 1 do 18 godina (S3AB3006). U danima s kemoterapijom, bolesnici su primali ili ondanzetron 5 mg/m² intravenski + ondanzetron 4 mg peroralno nakon 8-12 sati, ili ondanzetron 0,45 mg/kg intravenski + placebo peroralno nakon 8-12 sati. Nakon ciklusa kemoterapije obje su grupe uzimale 4 mg ondanzetron sirupa, dva puta dnevno kroz 3 dana. Potpuna kontrola povraćanja za najtežeg dana kemoterapije je bila 49% (5 mg/m² intravenski + ondanzetron 4 mg peroralno) i 41% (0,45 mg/kg intravenski + placebo peroralno). Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji ili prirodi štetnih događaja između dvije terapijske grupe.

Dvostruko-slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje (S3AB4003) u 438 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina pokazalo je potpunu kontrolu povraćanja za najtežeg dana kemoterapije u:

- 73% bolesnika kada se ondanzetron primijenio intravenski u dozi od 5 mg/m² zajedno s 2 do 4 mg dexametazona peroralno
- 71% bolesnika kada se primijenio ondanzetron sirup u dozi od 8 mg + 2 do 4 mg dexametazona peroralno u danima kemoterapije.

Nakon ciklusa kemoterapije obje grupe su primale 4 mg ondanzetron sirupa dva puta dnevno tijekom 2 dana. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji ili prirodi štetnih događaja između dvije terapijske grupe.

Djelotvornost ondanzetrona ispitivana je u otvorenom, nekomparativnom ispitivanju (S3A40320) s jednom grupom ispitanika u 75 djece, dobi 6 do 48 mjeseci. Sva su djeca primila tri doze od 0,15 mg/kg ondanzetrona intravenski, i to 30 min prije početka kemoterapije te 4 i 8 sati nakon prve doze. Potpuna kontrola povraćanja postignuta je u 56% bolesnika.

Drugo, otvoreno, nekomparativno ispitivanje (S3A239) s jednom grupom ispitanika, ispitivalo je djelotvornost jedne intravenske doze ondanzetrona od 0,15 mg/kg uz dvije doze ondanzetrona od 4 mg peroralno za djecu <12 godina i 8 mg za djecu ≥12 godina (ukupni broj djece n=28). Potpuna kontrola povraćanja postignuta je u 42% bolesnika.

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV)

Djelotvornost pojedinačne doze ondanzetrona u prevenciji postoperativne mučnine i povraćanja ispitivana je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 670 djece u dobi od 1 do 24 mjeseca (postkonceptualna dob ≥ 44 tjedna, težina ≥ 3 kg). Uključeni ispitanici su imali zakazane elektivne operativne zahvate u općoj anesteziji i ASA status ≤ III. Jedna doza ondanzetrona od 0,1 mg/kg je primijenjena unutar 5 minuta

nakon indukcije anestezije. Udio ispitanika koji su imali barem jednu epizodu povraćanja tijekom 24-satnog perioda praćenja (ITT) je bila veća u onih koji su primali placebo u odnosu na one koji su primali ondanzetron (28% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Četiri dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja uključila su 1469 bolesnika oba spola (dobi od 2 do 12 godina) koji su bili pod općom anestezijom. Bolesnici su randomizirani tako da su primili ili pojedinačnu dozu ondanzetrona intravenski (0,1 mg/kg za pedijatrijske bolesnike težine 40 kg ili manje, 4 mg za pedijatrijske bolesnike teške više od 40 kg; broj bolesnika $n=735$) ili placebo (broj bolesnika $n=734$). Ispitivani lijek se primjenjivao tijekom najmanje 30 sekundi, neposredno prije ili nakon indukcije anestezije. Ondanzetron je bio značajno učinkovitiji od placeba u prevenciji mučnine i povraćanja. Rezultati ovih ispitivanja prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Prevencija i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) u pedijatrijskih bolesnika-terapijski odgovor tijekom 24 sata

Ispitivanje	Ishod	Ondanzetron %	Placebo %	p vrijednost
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	bez mučnine	64	51	0,004
S3GT11	bez povraćanja	60	47	0,004

CR= bez epizoda povraćanja, hitnog simptomatskog liječenja ili povlačenja iz ispitivanja

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ondanzetron se pasivno i u potpunosti apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i pokazuje učinak prvog prolaza kroz jetru. Vršne koncentracije u plazmi od oko 30 ng/ml postižu se za oko 1,5 sati nakon primjene doze od 8 mg. Za doze iznad 8 mg opaža se veća sistemska raspoloživost ondanzetrona od one koja bi se proporcionalno dozi očekivala, što može ukazivati na redukciju metabolizma prvog prolaza kroz jetru pri višim peroralnim dozama. Srednja bioraspoloživost u zdravih muškaraca nakon peroralne primjene jedne tablete od 8 mg je približno 55-60%. Bioraspoloživost, nakon oralne primjene, neznatno je povećana u prisutnosti hrane, ali se ne mijenja uz istovremenu primjenu antacida. Ispitivanja u zdravih starijih dobrovoljaca pokazala su blag, ali klinički neznačajan porast peroralne bioraspoloživosti (65%) i poluvremena (5 h) ondanzetrona, povezan sa starosnom dobi.

Razlike u raspoloživosti ondanzetrona odnose se na spol bolesnika, tako da je u žena veća brzina i opseg apsorpcije prilikom peroralnog doziranja te smanjen sistemski klirens i volumen raspodjele (u skladu s tjelesnom težinom).

Raspodjela

Raspoloživost nakon peroralno, intramuskularno ili intravenski primijenjenog ondanzetrona u odraslih je slična, sa završnim poluvremenom od oko 3 sata i volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od oko 140 l. Nakon intramuskularne i intravenske primjene ondanzetrona postiže se ekvivalentna sistemska izloženost.

Nakon primjene 4 mg ondanzetrona putem intravenske infuzije tijekom 5 minuta, vršna koncentracija u plazmi doseže vrijednost od 65 ng/ml. Nakon intramuskularne primjene ondanzetrona, vršna koncentracija u plazmi od oko 25 ng/ml postiže se unutar 10 minuta nakon injekcije.

Ondanzetron se ne veže u visokom postotku za proteine (70-76%).

Biotransformacija i izlučivanje

Najvećim se dijelom izlučuje iz sistemske cirkulacije putem jetrenog metabolizma preko više enzimatskih puteva. Manje od 5% apsorbirane doze izlučuje se nepromijenjeno u urin. Odsutnost CYP2D6 enzima (debrizokinski polimorfizam) ne utječe na farmakokinetiku ondanzetrona. Farmakokinetička svojstva ondanzetrona ne mijenjaju se prilikom ponovljenog doziranja.

Posebne skupine bolesnika

Razlike po spolu

Kod primijene oralnih doza ondanzetrona žene imaju veću brzinu i opseg apsorpcije, te smanjeni sistemski klirensa i volumen raspodjele (prilagođen za tjelesnu masu).

Djeca i adolescenti (od 1 mjeseca do 17 godina)

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca (n=19) koji su imali operativni zahvat, klirens usklađen s težinom bio je približno 30% sporiji nego u bolesnika u dobi od 5 do 24 mjeseca (n=22), ali usporediv s klirensom u bolesnika u dobi od 3 do 12 godina. Poluvrijeme u populaciji bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca je prosječno bilo 6,7 sati u usporedbi sa 2,9 sati u bolesnika u dobi od 5 do 24 mjeseca i 3 do 12 godina. Razlike u farmakokinetičkim parametrima u populaciji bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca mogu se djelomice objasniti većim udjelom ukupne tjelesne vode u novorođenčadi i dojenčadi te većim volumenom distribucije lijekova topljivih u vodi kao što je ondanzetron.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do 12 godina, u kojih se obavljaju elektivni operativni zahvati pod općom anestezijom, apsolutne vrijednosti i za klirens i volumen distribucije ondanzetrona su smanjene u odnosu na vrijednosti kod odraslih bolesnika. Oba parametra rastu linearno s tjelesnom težinom i u dobi od 12 godina približavaju se vrijednostima koje imaju mlađe odrasle osobe. Kada se vrijednosti klirensa i volumena distribucije normaliziraju s tjelesnom težinom, vrijednosti ovih parametara su slične između različitih dobnih skupina. Korištenje doziranja na temelju tjelesne težine kompenzira razlike vezane uz dob i učinkovito je u normaliziranju sistemske izloženosti u pedijatrijskih bolesnika.

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je nakon intravenske primjene ondanzetrona u 428 ispitanika (bolesnici s karcinomom, kirurški bolesnici i zdravi dobrovoljci) u dobi od 1 mjeseca do 44 godine. Na temelju ove analize, sistemska izloženost (AUC) ondanzetronu nakon peroralnog ili iv. doziranja u djece i adolescenata bila je usporediva s odraslima, uz izuzetak dojenčadi od 1 do 4 mjeseca. Volumen je bio povezan s dobi i bio je niži u odraslih nego u dojenčadi i djece. Klirens je bio povezan s težinom, ali ne s dobi uz izuzetak dojenčadi od 1 do 4 mjeseca. Teško je zaključiti da li je dodatno smanjenje klirensa povezano s dobi u dojenčadi od 1 do 4 mjeseca ili se jednostavno radi o inherentnoj varijabilnosti zbog malog broja ispitanika uključenih u ovu dobnu skupinu. Obzirom da će bolesnici mlađi od 6 mjeseci primiti samo jednu dozu kod postoperativne mučnine i povraćanja, za pretpostaviti je da smanjen klirens ne bi trebao biti klinički značajan.

Stariji bolesnici

Rana ispitivanja faze 1 u zdravih, starijih dobrovoljaca pokazala su blago smanjenje klirensa i produljenje poluvijeka ondanzetrona, povezano s dobi ispitanika. Međutim, široka varijabilnost između ispitanika rezultirala je znatnim preklapanjem farmakokinetičkih parametara između mladih (<65 godina) i starijih ispitanika (≥ 65 godina) i nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između mladih i starijih bolesnika oboljelih od karcinoma, uključenih u CINV klinička ispitivanja kojom bi se podržala drugačija preporuka doziranja za starije osobe.

Na temelju novijih koncentracija ondanzetrona u plazmi i modelu izloženost-odgovor, veći učinak na QTcF predviđa se u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s mlađim odraslim bolesnicima. Specifične informacije vezane za doziranje pružene su za bolesnike starije od 65 godina i starije od 75 godina za intravensko doziranje (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-60 ml/min), sistemski klirens i volumen raspodjele ondanzetrona nakon intravenske primjene su smanjeni, a posljedica toga je blagi, ali klinički neznatjan porast poluvijeka eliminacije (5,4 sata). Ispitivanje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji su na redovitoj hemodijalizi (ispitivanja su se obavljala između dijaliza), pokazalo je da se farmakokinetika ondanzetrona temeljno ne mijenja nakon intravenske primjene.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nakon peroralne, intravenske ili intramuskularne primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, sistemski klirens ondanzetrona znatno se smanjuje s produljenim poluvremenom eliminacije (15 - 32 sata), a peroralna bioraspoloživost doseže 100% vrijednosti zbog smanjena presistemskog metabolizma. Farmakokinetika ondanzetrona nakon primjene putem čepića nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje na kloniranim ljudskim srčanim ionskim kanalima pokazalo je potencijal ondanzetrona da utječe na srčanu repolarizaciju putem blokade hERG kalijevih kanala pri klinički značajnim koncentracijama. Zamijećeno je produljenje QT intervala ovisno o dozi u temeljitom ispitivanju u dobrovoljca (vidjeti dio 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev citrat dihidrat
Citratna kiselina hidrat
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ondanzetron Kabi injekcije se ne smije davati zajedno s drugim lijekovima u istoj štrcaljki ili tekućini za infuziju s drugim aktivnim sastojcima.

Ondanzetron Kabi injekcije mogu se davati samo u preporučenim infuzijskim otopinama navedenima u točki 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Neotvoren:

4 godine

Injekcija:

Nakon prvog otvaranja ovaj lijek se mora odmah upotrijebiti.

Infuzija:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je dokazana do 48 sati na 25 °C s otopinama navedenima u točki 6.6.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti čuvanja prije upotrebe su na vlastitu odgovornost korisnika i ne bi smjeli biti duži od 24 sata na 2-8 °C, osim ako je otopina razrijeđena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Razrijeđene otopine moraju biti zaštićene od svjetlosti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ampule treba čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja otopljenih lijekova, vidjeti točku 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tip I bezbojne staklene ampule

2 ml:

Veličina pakiranja: 5 ampula.

4 ml:

Veličina pakiranja: 5 ampula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu sa zakonskim propisima.

Ondanzetron Kabi 2 mg/ml se može otapati u navedenim otopinama za infuziju do koncentracije

Otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0.9 % w/v)

Otopina glukoze 50 mg/ml (5% w/v)

Otopina manitola 100 mg/ml (10 % w/v)

Otopina Ringerovog laktata

Razrijeđene otopine moraju se čuvati zaštićene od svjetlosti.

Napomena:

Otopina za injekcije se ne smije sterilizirati u autoklavu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.

Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-556361249

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.12.2011./06.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.02.2022.