

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ondanzetron Kabi 0,08 mg/ml otopina za infuziju
Ondanzetron Kabi 0,16 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ondanzetron Kabi 0,08 mg/ml otopina za infuziju
1 ml otopine za infuziju sadrži 0,08 mg ondanzetrona (u obliku ondanzetronklorida dihidrata).
Jedna bočica s 50 ml sadrži 4 mg ondanzetrona.
Jedna bočica sa 100 ml sadrži 8 mg ondanzetrona.

Ondanzetron Kabi 0,16 mg/ml otopina za infuziju
1 ml otopine za infuziju sadrži 0,16 mg ondanzetrona (u obliku ondanzetronklorida dihidrata).
Jedna bočica s 50 ml sadrži 8 mg ondanzetrona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
1 ml otopine sadrži 3,57 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina, praktički bez čestica.

pH: 3,3 – 4,0

Osmolalnost: 270 - 330 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Ondanzetron Kabi je indiciran za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih primjenom citotoksične kemoterapije i radioterapije.

Ondanzetron Kabi je također indiciran za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja.

Pedijatrijska populacija

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

4.2 Doziranje i način primjene

Za intravensku infuziju.

Doziranje

Mučnina i povraćanje uzrokovano kemoterapijom i radioterapijom

Odrasli

Emetogeni potencijal terapije za liječenje karcinoma varira ovisno o dozi i kombinacijama primijenjene kemoterapije i radioterapije. Način primjene i doza ondanzetrona primjenjuje se fleksibilno unutar preporučene doze od 8 do 32 mg na dan, a prema niže navedenom:

Emetogena kemoterapija i radioterapija

Bolesnicima koji se liječe emetogenom kemoterapijom ili radioterapijom ondanzetron se može primijeniti intravenski ili peroralno.

Preporučena doza ondanzetrona je 8 mg primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od 15 minuta neposredno prije početka terapije.

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

Za podatke o peroralnoj ili rektalnoj primjeni, molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka ondanzetron tableta, odnosno čepića.

Visoko emetogena kemoterapija, npr. visoke doze cisplatine

Ondanzetron Kabi se može primijeniti kao jednokratna doza od 8 mg u obliku intravenske infuzije tijekom 15 minuta neposredno prije početka kemoterapije.

Doze veće od 8 mg do maksimalno 16 mg moraju se primijeniti u obliku infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta. Ne smije se primijeniti pojedinačna doza veća od 16 mg zbog odozi ovisnog povećanja rizika od produženja QT intervala (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Kod visoko emetogene kemoterapije može se primijeniti doza od 8 mg u obliku intravenske infuzije tijekom 15 minuta neposredno prije početka kemoterapije, nakon koje slijede dvije dodatne intravenske doze od 8 mg s razmakom od četiri sata, ili konstantna infuzija u dozi od 1 mg/sat tijekom do ukupno 24 sata.

Djelotvornost primjene ondanzetrona kod visoko emetogene kemoterapije može se pojačati primjenom jednokratne intravenske doze od 20 mg deksametazon natrijevog fosfata, prije primjene kemoterapije.

Da bi se izbjegla pojava odgođene ili produljene emeze nakon prva 24 sata, potrebno je nastaviti s primjenom ondanzetrona oralnim ili rektalnim putem.

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

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV, od eng. Chemotherapy induced nausea and vomiting) u djece u dobi ≥ 6 mjeseci i u adolescenata:

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.

Budući da je ovaj lijek već razrijeđena formulacija ondanzetrona spremna za upotrebu, nije potrebno daljnje razrjeđivanje.

Ukupne dnevne doze ondanzetrona 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 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.

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 (vidjeti Tablicu 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 kemoterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja u djece ≥ 6 mjeseci i adolescenata^a

BSA	1. dan ^{b,c}	Od 2. do 6. dana ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirupa* nakon 12 sati	2 mg sirupa* svakih 12 sati
≥ 0,6 m ² i ≤ 1,2 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 m ²	5 mg/m ² 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 moguće da nisu sve farmaceutske formulacije dostupne

b intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg

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

Peroralna primjena može započeti 12 sati nakon intravenske primjene ondanzetrona i može trajati do ukupno 5 dana (Tablica 2).

Tablica 2: Doziranje na temelju tjelesne težine kod kemoterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja u djece ≥ 6 mjeseci i adolescenata^a

Tjelesna težina	1. dan ^{b,c}	Od 2. do 6. dana ^c
≤ 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 moguće da nisu sve farmaceutske formulacije dostupne

b intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg

c 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

Sve intravenske doze moraju se primijeniti u obliku infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta.

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

U bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, ne smije se prekoračiti početna intravenska doza od 8 mg ondanzetrona.

Nakon početne doze od 8 mg mogu slijediti dvije dodatne intravenske doze od 8 mg primijenjene s razmakom od najmanje 4 sata (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

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.

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

Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja preporuča se jednokratna doza ondanzetrona od 4 mg prilikom uvođenja u anesteziju.

Liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja

Za liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja preporuča se jednokratna doza od 4 mg.

Pedijatrijska populacija:

Postoperativna mučnina 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 u pojedinačnoj dozi od 0,1 mg/kg do maksimalne doze od 4 mg prije, za vrijeme ili nakon uvođenja anestezije.

Za liječenje postoperativne mučnine i povraćanja u pedijatrijskih bolesnika, nakon operativnog zahvata obavljenog pod općom anestezijom, ondanzetron se može primijeniti u jednokratnoj 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 mlađe od 2 godine.

Stariji bolesnici

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije 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 (primijenjena peroralno ili parenteralno).

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 potrebna prilagodba dnevne doze niti učestalosti primjene.

Način primjene

Intravenska primjena.

4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna primjena s apomorfinom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika koji su razvili 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 intervala. 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.

Potrebno je korigirati hipokalijemiju i hipomagnezijemiju prije primjene ondanzetrona.

Prijavljeni su post-marketinški slučajevi pojave serotoniniskog sindroma (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 serotoninina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotoninina 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 produljuje tranzitno vrijeme debelog crijeva, stoga bolesnike sa znakovima subakutne intestinalne opstrukcije treba klinički nadzirati nakon primjene lijeka.

U bolesnika podvrgnutih adenotonzilarnoj operaciji prevencija mučnine i povraćanja ondanzetronom može zamaskirati okultno krvarenje, stoga se takve bolesnike mora pomno pratiti nakon primjene ondanzetrona.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 357 mg natrija u bočici od 100 ml, što odgovara 17,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 178,5 mg natrija u bočici od 50 ml, što odgovara 8,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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 u 4-satnim intervalima, ukupna dnevna doza biti 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 primjenjuju. 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 citokrom P450 enzima: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Zbog toga što više enzima sudjeluju u metabolizmu ondanzetrona, inhibicija enzima ili smanjena aktivnost jednog od enzima (npr. Genetski nedostatak CYP2D6) se normalno 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 primjena ondanzetrona i kardiotskičnih lijekova (npr. antraciklina poput doksorubicina, daunorubicina ili trastuzumaba), antibiotika (kao što je eritromicin), lijekova za liječenje gljivičnih infekcija (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).

Prijavljeni su post-marketinški slučajevi pojave serotoninskog sindroma (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 prijavljenih slučajeva izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kod istodobne primjene ondanzetrona i apomorfinklorida, istodobna primjena s apomorfinom je kontraindicirana.

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin

U bolesnika liječenih potentnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) klirens ondanzetrona je nakon peroralne primjene bio povećan, a koncentracija u krvi smanjena.

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 mlijeku 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. U psihomotoričkom testiranju ondanzetron ne smanjuje izvedbu niti uzrokuje sedaciju. Iz farmakologije ondanzetrona ne predviđaju se nikakvi štetni učinci na takve aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene dolje prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) 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-marketinških spontanijih 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> $\geq 1/10$	<u>Česte</u> $\geq 1/100$ i $< 1/10$	<u>Manje česte</u> $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	<u>Rijetke</u> $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	<u>Vrlo rijetke</u> $< 1/10\ 000$	<u>Nepoznato</u>
Poremećaji imunološkog sustava					
			Neposredne reakcije preosjetljivosti, ponekad teške, uključujući i anafilaksiju ¹		
Poremećaji živčanog sustava					
Glavobolja		(Epileptički)	Omaglica tijekom		

Vrlo česte ≥1/10	Česte ≥1/100 i <1/10	Manje česte ≥1/1000 i <1/100	Rijetke ≥1/10 000 i <1/1000	Vrlo rijetke <1/10 000	Nepoznato
		napadaji, poremećaji pokreta (uključujući ekstrapiramidne reakcije, poput distoničkih reakcija, okulogirične krize te diskinezije) ² .	brze intravenske primjene		
Poremećaji oka					
			Prolazni poremećaji vida (npr. zamućenje 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)		Ishemija miokarda (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji					
	Osjećaj vrućine ili crvenilo	Hipotenzija.			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja					
		Štucavica.			
Poremećaji probavnog sustava					
	Konstipacija.				
Poremećaji hepatobilijarnog sustava					
		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. U većini prijavljenih slučajeva sljepoća se povukla unutar 20 minuta. Većina bolesnika je primila kemoterapiju koja je uključivala cisplatinu. U nekim slučajevima prolazna sljepoća je prijavljena kao kortikalna po porijeklu.
4. Ove nuspojave su zabilježene često u bolesnika koji primaju kemoterapiju sa 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 nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

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 manifestacije 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 konzistentni sa serotoninским sindromom bili su prijavljeni nakon nehotičnog oralnog predoziranja ondanzetrona (prekoračen procijenjeni 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 ipekakwane u liječenju predoziranja ondanzetronom se ne preporučuje 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 neuronima perifernog i centralnog živčanog sustava.

Mehanizam djelovanja u postoperativnoj mučnini i povraćanju nije poznat, ali se pretpostavlja da je sličan kao i kod mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom. Ondanzetron ne mijenja koncentracije prolaktina u plazmi. Uloga ondanzetrona kod opijatima inducirane emeze 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, je procijenjena u dvostruko-slijepom, randomiziranom ispitivanju u 415 bolesnika u dobi od 1 do 18 godina (S3AB3006). U dane kada je primijenjena kemoterapija, 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, placebo 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 zajedno s 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, u dobi od 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, placebo 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, placebom 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

Farmakokinetička svojstva ondanzetrona ostaju nepromijenjena pri ponovljenom doziranju. Izravna korelacija koncentracije u plazmi i antiemetičkog učinka nije utvrđena.

Apsorpcija

Nakon primjene 4 mg ondanzetrona putem intravenske infuzije tijekom 5 minuta, vršna koncentracija u plazmi doseže vrijednost od 65 ng/ml.

Raspodjela

Raspoloživost nakon peroralno, intramuskularno ili intravenski primijenjenog ondanzetrona je slična, s volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od oko 140 L. Nakon intramuskularne i intravenske primjene ondanzetrona postiže se ekvivalentna sistemska izloženost.

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

Biotransformacija

Najvećim se dijelom izlučuje iz sistemske cirkulacije putem jetrenog metabolizma preko više enzimatskih puteva. Odsutnost CYP2D6 enzima (debrizokinski polimorfizam) ne utječe na farmakokinetiku ondanzetrona.

Eliminacija

Manje od 5% apsorbirane doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Završno poluvrijeme eliminacije je oko 3 sata.

Posebne skupine bolesnika

Razlike po spolu

Kod primijene oralnih doza ondanzetrona žene imaju veću brzinu i opseg apsorpcije, te smanjeni sistemski klirens i volumen raspodjele (prilagođen tjelesnoj masi).

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 eliminacije 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 u odnosu na tjelesnu težinu, 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 i 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. S obzirom da će bolesnici mlađi od 6 mjeseci primiti samo jednu dozu kod liječenja 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, kojima bi se podržala drugačija preporuka doziranja za starije osobe.

Na temelju novijih modeliranja baziranih na koncentraciji ondanzetrona u plazmi i odnosu izloženosti iodgovora, 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), sistemska klirens i volumen raspodjele ondanzetrona nakon intravenske primjene su smanjeni, a posljedica toga je blagi, ali klinički neznatna 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

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, sistemska klirens ondanzetrona znatno se smanjuje s produljenim poluvremenom eliminacije (15 - 32 sata).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

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 QT ispitivanju u dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu ukazala ni na kakve štetne učinke na fetus kad je ondanzetron primjenjivan tijekom organogeneze u dozama koje su (izračunom na temelju tjelesne površine) bile oko 6 odnosno 24 puta više od najviše preporučene oralne doze za ljude od 24 mg/dan.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora i kunića, skotne su životinje u razdoblju organogeneze primale oralni ondanzetron u dozama od 15 mg/kg/dan odnosno 30 mg/kg/dan. Izuzme li se neznatno manji dobitak na težini u skotnih kunića, nisu zamijećeni značajni učinci ondanzetrona na skotne ženke ili na razvoj mladunaca. Doze od 15 mg/kg/dan u štakora i 30 mg/kg/dan u kunića bile su oko 6 odnosno 24 puta više od maksimalne preporučene oralne doze za ljude od 24 mg/dan (izračunate na temelju tjelesne površine).

U ispitivanjima pre- i postnatalne razvojne toksičnosti, skotne su štakorice primale oralne doze ondanzetrona od 15 mg/kg/dan od 17. dana gestacije pa sve do 21. dan okota. Izuzme li se neznatno manji dobitak na težini, nisu zamijećeni toksični učinci ondanzetrona u skotnih štakorica ili na pre- i postnatalni razvoj mladunaca, što obuhvaća i reprodukcijско ponašanje u F1 generacije. Doze od 15 mg/kg/dan u štakorica bile su oko 24 puta više od najviše preporučene oralne doze za ljude od 24 mg/dan (izračunate na temelju tjelesne površine).

Ondanzetron i njegovi metaboliti nakupljaju se u mlijeku štakorica u omjeru mlijeka i plazme od 5,2:1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev citrat
citratna kiselina hidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren:
3 godine

Nakon prvog otvaranja:

Nakon prvog otvaranja ovaj lijek se mora odmah upotrijebiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočice treba čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

LDPE bočice zatvorene čepom koji sadrži gumeni disk koji omogućuje umetanje igle.

Svaka bočica sadrži:

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

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Veličine pakiranja:

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Prije uporabe lijek treba vizualno pregledati. Lijek se ne smije koristiti ako je otopina bistra, bezbojna i praktički bez čestica.

Kompatibilnost s drugim lijekovima:

Niže navedeni lijekovi se mogu davati paralelno s lijekom Ondanzetron Kabi na Y-priključku pribora za davanje ondanzetrona. Općenito, kompatibilnost se pokazala do jednog sata, međutim, potrebno je uzeti u obzir preporuke proizvođača lijekova koji se daju paralelno s ondanzetronom.

Cisplatin: Koncentracije do 0,48 mg/ml (npr. 240 mg u 500 ml).

5-Fluorouracil: Koncentracije do 0,8 mg/ml (400 mg u 500 ml) primijenjene brzinom od najmanje 20 ml na sat (500 ml na 24 sata). Više koncentracije 5-fluorouracila mogu uzrokovati taloženje ondanzetrona. Infuzija 5-fluorouracila može sadržavati do 0,045% w/v magnezijevog klorida uz druge pomoćne tvari za koje se pokazalo da su kompatibilne.

Karboplatin: Koncentracije do 10 mg/ml (npr. 1000 mg u 100 ml).

Etopozid: Koncentracije do 0,25 mg/ml (npr. 250 mg u 1 litri).

Ceftazidim: Dokazana je kompatibilnost za 2000 mg rekonstituiranih s 20 ml NaCl 0,9% (100 mg/ml) i 2000 mg rekonstituiranih s 10 ml vode za injekcije (200 mg/ml).

Ciklofosamid: Dokazana je kompatibilnost za 1000 mg rekonstituiranih s 50 ml NaCl 0,9% (20 mg/ml).

Doksorubicin: Koncentracije do 2 mg/ml (npr. 100 mg u 50 ml).

Deksametazon: Dokazana je kompatibilnost između deksametazon natrij fosfata u koncentracijama do 4 mg/ml i ondanzetrona što podržava primjenu ovih lijekova kroz isti set za davanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o. Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ondanzetron Kabi 0,08 mg/ml otopina za infuziju: HR-H-602841677

Ondanzetron Kabi 0,16 mg/ml otopina za infuziju: HR-H-272776579

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.03.2023.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.01.2024.