

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ondanzetron Kalceks 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadržava ondanzetronklorid dihidrat, što odgovara količini od 2 mg ondanzetrona. Jedna ampula od 2 ml otopine sadržava ondanzetronklorid dihidrat, što odgovara količini od 4 mg ondanzetrona.

Jedna ampula od 4 ml otopine sadržava ondanzetronklorid dihidrat, što odgovara količini od 8 mg ondanzetrona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadržava 3,52 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija).

Bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

Osmolalnost 270-310 mOsmol/kg

pH otopine 3,0-4,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Ondanzetron je indiciran za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom te za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja.

Pedijatrijska populacija

U djece starije od 6 mjeseci i adolescenata ondanzetron je indiciran za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom.

U djece starije od mjesec dana i adolescenata ondanzetron je indiciran za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Emetogeni potencijal citostatika ili radioterapije ovisi o razini doza i režimu liječenja. Stoga odabir doznog režima treba prilagoditi težini izazvanog poriva na povraćanje.

Ondanzetron je također dostupan u obliku za oralnu primjenu te omogućava pojedinačno prilagoditi dozu. Za oralnu primjenu pročitajte odgovarajuće informacije o lijeku.

Odrasli

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom i radioterapijom

Preporučena doza za intravensku (i.v.) ili intramuskularnu (i.m.) primjenu je 8 mg ondanzetrona, neposredno prije kemoterapije ili radioterapije.

U slučaju izrazito emetogene kemoterapije, može se primijeniti maksimalna početna doza od 16 mg putem intravenske infuzije u trajanju ne kraćem od 15 minuta. Jednokratna doza ne smije biti viša od 16 mg zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala koji ovisi o doziranju (vidjeti dio 4.4).

Djelotvornost ondanzetrona kod izrazito emetogene kemoterapije može se povećati dodatkom jednokratne doze od 20 mg deksametazona (natrijev deksametazonfosfat), koji se daje prije kemoterapije.

Intravenske doze više od 8 mg, pa sve do maksimalne doze od 16 mg moraju se razrijediti u 50-100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida odnosno 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju ili druge kompatibilne otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6) te davati infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta.

Doze ondanzetrona od 8 mg ili niže ne trebaju se razrjeđivati te se mogu dati putem polagane intramuskularne injekcije ili intravenske infuzije u trajanju od najmanje 30 sekundi.

Nakon početne doze ondanzetrona mogu se dati još dvije dodatne intravenske ili intramuskularne doze od 8 mg u razmaku od 2 do 4 sata ili kontinuiranom infuzijom brzinom 1 mg/sat u trajanju do najviše 24 sata.

Radi sprječavanja odgođenog ili produženog povraćanja nakon prvih 24 sata, preporučuje se oralna primjena ondanzetrona.

Maksimalna dnevna doza u odraslih je 32 mg.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Preporučena doza ondanzetrona za sprječavanje postoperativne mučnine i povraćanja je 4 mg jednokratno putem intramuskularne ili polagane intravenske injekcije prilikom uvođenja anestezije. Preporučena doza ondanzetrona za liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja je 4 mg jednokratno putem intramuskularne ili polagane intravenske injekcije.

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom u djece i adolescenata u dobi od 6 mjeseci do 17 godina

Doza se može izračunati na temelju tjelesne površine ili težine. U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji ondanzetron se davao intravenskom infuzijom razrijeđen u 25-50 ml otopine natrijevog klorida ili drugoj kompatibilnoj otopini za infuziju (vidjeti dio 6.6). Infuzija ne smije trajati kraće od 15 minuta.

Doziranje na temelju tjelesne površine

Ondanzetron se treba primijeniti neposredno prije kemoterapije u jednokratnoj intravenskoj dozi od 5 mg/m². Intravenska doza ne smije biti viša od 8 mg. Doziranje na usta može započeti 12 sati nakon toga te može trajati do 5 dana (tablica 1). Nikako se ne smije prekoračiti doza za odrasle.

Tablica 1 Doziranje u djece i adolescenata u dobi od 6 mjeseci do 17 godina na temelju tjelesne površine

Tjelesna površina	Dan 1	Dan 2-6
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. te 2 mg kroz usta* nakon 12 sati	2 mg kroz usta* svakih 12 sati
≥0,6 m ² do ≤1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. te 4 mg kroz usta* nakon 12 sati	4 mg kroz usta* svakih 12 sati
>1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. ili 8 mg i.v. te 8 mg kroz usta* nakon 12 sati	8 mg kroz usta* svakih 12 sati

* Treba dati odgovarajući oblik lijeka za primjenu kroz usta (npr. sirup, oralnu otopinu, tablete).

Doziranje na temelju tjelesne težine

Ondanzetron se treba primijeniti neposredno prije kemoterapije u jednokratnoj intravenskoj dozi od 0,15 mg/kg. Intravenska doza ne smije biti viša od 8 mg. Prvog dana primjene mogu se dati još dvije intravenske doze u razmacima od 4 sata. Doziranje na usta može započeti 12 sati nakon toga te može trajati najviše do 5 dana (tablica 2). Nikako se ne smije prekoračiti doza za odrasle.

Tablica 2 Doziranje u djece i adolescenata u dobi od 6 mjeseci do 17 godina na temelju tjelesne težine

Tjelesna težina	Dan 1	Dan 2-6
≤10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v svaka 4 sata	2 mg kroz usta* svakih 12 sati
>10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	4 mg kroz usta* svakih 12 sati

* Treba dati odgovarajući oblik lijeka za primjenu kroz usta (npr. sirup, oralnu otopinu, tablete).

Postoperativna mučnina i povraćanje u djece i adolescenata u dobi od mjesec dana do 17 godina

Za sprječavanje postoperativne mučnine i povraćanja u pedijatrijskih bolesnika nakon operacije pod općom anestezijom može se dati jednokratna doza od 0,1 mg/kg ondanzetrona (do maksimalne doze od 4 mg) putem polagane intravenske injekcije (ne kraće od 30 sekundi) bilo prije, za vrijeme ili nakon uvođenja anestezije ili nakon operacije.

Za liječenje postojeće postoperativne mučnine i povraćanja u pedijatrijskih bolesnika preporučuje se doza ondanzetrona od 0,1 mg/kg (do ukupne doze ne više od 4 mg) putem polagane intravenske injekcije.

Starije osobe u dobi ≥65 godina

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom i radioterapijom

U bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih treba razrijediti sve intravenske doze i dati ih infuzijom u trajanju od 15 minuta. Ako je potrebno ponoviti primjenu, treba pričekati najmanje 4 sata.

U bolesnika u dobi od 65 do 74 godine, početna se doza od 8 mg ili 16 mg može primijeniti infuzijom u trajanju od 15 minuta. Nakon toga može uslijediti primjena još dvije doze od 8 mg infuzijom u trajanju od 15 minuta u razmaku ne kraćem od 4 sata.

U bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, početna doza ondanzetrona primijenjena infuzijom u trajanju od 15 minuta, ne smije biti viša od 8 mg. Nakon toga može uslijediti primjena još dvije doze od 8 mg infuzijom u trajanju od 15 minuta u razmaku od najmanje 4 sata (vidjeti dio 5.2).

Postoperativna mučnina i povraćanje

Iskustva iz primjene ondanzetrona za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja u starijih osoba su ograničena. No poznato je da bolesnici stariji od 65 godina dobro podnose ondanzetron.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Klirens ondanzetrona značajno je smanjen, a njegov poluvijek u serumu značajno produžen u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre. U tih bolesnika se ne smije prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu, učestalost ili način primjene.

Bolesnici sa sporim metabolizmom sparteina/debrizokina

Poluvijek eliminacije ondanzetrona ne mijenja se u bolesnika koji se smatraju sporim metabolizatorima sparteina i debrizokina. Stoga će u njih ponovljeno doziranje dovesti do istovjetnih razina izloženosti lijeku kao u općoj populaciji. Nije potrebno prilagođavati dnevnu dozu ili učestalost primjene.

Kompatibilnost s drugim lijekovima

Ondanzetron se može davati intravenskom infuzijom (1 mg/sat). Premda se istodobno ne smije miješati s drugim lijekovima za infuziju, sljedeći se lijekovi mogu davati preko Y-priključka (u infuzijskom priboru) za koncentracije ondanzetrona od 16 do 160 µg/ml (npr. 8 mg/500 ml odnosno 8 mg/50 ml):

- **Cisplatin:** Koncentracije do najviše 0,48 mg/ml (npr. 240 mg u 500 ml) mogu se primjenjivati u trajanju od 1 do 8 sati.
- **5-fluorouracil:** Koncentracije do najviše 0,8 mg/ml (npr. 2,4 g u 3 litre ili 400 mg u 500 ml) koje se primjenjuju brzinom od najmanje 20 ml/sat (500 ml/24 sata). Visoke koncentracije 5-fluorouracila mogu uzrokovati taloženje ondanzetrona. Infuzija 5-fluorouracila može uz ostale pomoćne tvari koje su se pokazale kompatibilnima sadržavati i 0,045% magnezijevog klorida.
- **Karboplatin:** Koncentracije u rasponu od 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (npr. 90 mg u 500 ml do 990 mg u 100 ml) koje se primjenjuju u trajanju od 10 min pa sve do sat vremena.
- **Etopozid:** Koncentracije u rasponu od 0,144 mg/ml do 0,25 mg/ml (npr. 72 mg u 500 ml do 250 mg u 1000 ml) koje se primjenjuju u trajanju od 30 min pa sve do sat vremena.
- **Ceftazidim:** Doze u rasponu od 250 mg do 2000 mg rekonstituirane vodom za injekciju prema preporuci proizvođača (npr. 2,5 ml za 250 mg i 10 ml za 2 g ceftazidima) koje se daju u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od oko 5 minuta.
- **Ciklofosamid:** Doze u rasponu od 100 mg do 1 g rekonstituirane vodom za injekciju (5 ml za 100 mg ciklofosamida) prema preporuci proizvođača, koje se daju u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od oko 5 minuta.
- **Doksorubicin:** Doze u rasponu od 10 mg do 100 mg rekonstituirane vodom za injekciju (5 ml za 10 mg doksorubicina) prema preporuci proizvođača, koje se daju u obliku intravenske bolus injekcije u trajanju od oko 5 minuta.
- **Deksametazon (natrijev deksametazonfosfat):** Natrijev deksametazonfosfat u dozi od 20 mg može se primijeniti u obliku polagane intravenske injekcije u trajanju od 2 do 5 minuta na Y-priključku infuzijskog pribora za primjenu ondanzetrona u dozama od 8 mg ili 16 mg razrijeđenih u 50-100 ml kompatibilne otopine za infuziju u trajanju od oko 15 minuta. Kompatibilnost ondanzetrona i natrijevog deksametazonfosfata je dokazana i podržava primjenu ovih lijekova kroz isti infuzijski pribor uz koncentracije natrijevog deksametazonfosfata od 32 µg/ml do 2,5 mg/ml odnosno ondanzetrona od 8 µg/ml do 1 mg/ml.

Način primjene

Intravenska ili intramuskularna primjena.

Ondanzetron Kalceks se može davati u obliku polagane intravenske injekcije ili polagane intravenske infuzije, ili intramuskularne injekcije.

Upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene te popis kompatibilnih otopina nalaze se u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Snažna hipotenzija i gubitak svijesti zamijećeni su prilikom istodobne primjene ondanzetrona i apomorfinklorida.

Stoga je kontraindicirana istodobna primjena s apomorfinom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika koji su već ranije iskazali preosjetljivost na druge selektivne antagoniste 5-HT₃ receptora.

Pojave li se dišne tegobe, treba ih liječiti simptomatski i strogo nadzirati, budući da one mogu biti znak reakcije preosjetljivosti.

Ondanzetron produžava QT interval ovisno o dozi (vidjeti dio 5.1). Osim toga, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na slučajeve *torsade de pointes* u bolesnika koji su primali ondanzetron. Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu u bolesnika s urođenim sindromom produljenog QT intervala. Ondanzetron treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s produljenim QT intervalom ili rizikom od njegova produljenja, što obuhvaća bolesnike s abnormalnim nalazima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca i bradiaritmijama ili bolesnike koji uzimaju druge lijekove koji produljuju QT interval ili izazivaju poremećaje u elektrolitima.

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.

Prije primjene ondanzetrona treba korigirati hipokalijemiju i hipomagnezijemiju.

Stoga ondanzetron treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aritmijama ili poremećajima srčane provodljivosti, u bolesnika koji primaju antiaritmike ili beta-blokatore te u bolesnika sa značajno poremećenom ravnotežom elektrolita.

Nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninergičnih lijekova zabilježen je i nastanak serotoninškog sindroma (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena ondanzetrona i drugih serotoninergičnih lijekova klinički opravdana, preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika.

Budući da ondanzetron može usporiti prolazak tvari kroz debelo crijevo, preporučuje se oprez u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću (ili opstrukcijom) crijeva. U ovih bolesnika treba pažljivo nadzirati crijevnu funkciju.

U bolesnika koji su imali adenotonzilektomiju, prevencija mučnine i povraćanja ondanzetronom može prikriti okultno krvarenje. Stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati nakon primjene ondanzetrona.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika koji primaju ondanzetron zajedno s hepatotoksičnim kemoterapeutičima treba se strogo nadzirati njihova jetrena funkcija.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 3,52 mg natrija po ml, što odgovara 0,18 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema dokaza da ondanzetron inducira ili inhibira metabolizam ostalih lijekova koji se obično daju s njim. Ciljana su ispitivanja pokazala da nema interakcija ondanzetrona s alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lidokainom, tiopentalom ili propofolom.

Metabolizmu ondanzetrona posreduje više jetrenih enzima iz sustava citokroma P450 (CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2). Budući da u ondanzetronovoj razgradnji sudjeluje više jetrenih enzima, rizik od kompetitivnih metaboličkih interakcija je nizak, a inhibicija enzima ili smanjene aktivnosti enzimskih sustava (npr. genski uvjetovanog nedostatka CYP2D6) nadoknađuje se djelovanjem ostalih enzimskih sustava koji sudjeluju u metabolizmu. Stoga je čak i u tim slučajevima ukupni klirens ondanzetrona gotovo neizmijenjen.

Ipak treba iskazati oprez prilikom istodobne primjene ondanzetrona s lijekovima koji produžavaju QT interval i/ili remete ravnotežu elektrolita. Primjena ondanzetrona s lijekovima koji produžavaju QT interval može utjecati na njegovo dodatno produženje. Istodobna primjena ondanzetrona s kardiotskičnim lijekovima (npr. antraciklina (poput doksorubicina, daunorubicina) ili trastuzumaba), antibioticima (poput eritromicina), antimikoticima (poput ketokonazola), antiaritmikima (poput amiodarona) i beta-blokatorima (poput atenolola) može povećati rizik od aritmija (vidjeti dio 4.4).

Apomorfin

Snažna hipotenzija i gubitak svijesti zamijećeni su prilikom istodobne primjene ondanzetrona i apomorfinklorida. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena s apomorfinom (vidjeti dio 4.3).

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin

U bolesnika koji su primali snažne induktore CYP3A4 (tj. fenitoin, karbamazepin ili rifampicin) zamijećeni su povećani klirens i smanjene koncentracije oralno primijenjenog ondanzetrona u krvi.

Serotoninergični lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Serotoninski sindrom (s promjenama mentalnog stanja, autonomnom nestabilnosti i živčano-mišićnim poremećajima) zamijećen je nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninergičnih lijekova, uključujući inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (vidjeti dio 4.4).

Tramadol

Dva manja ispitivanja interakcija ustanovila su da ondanzetron može umanjiti analgetičko djelovanje tramadola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sudeći po iskustvu iz epidemioloških istraživanja, postoji sumnja da ondanzetron uzrokuje orofacijalne malformacije ploda, primjenjuje li se u prvom tromjesečju trudnoće.

U kohortnom ispitivanju koje je obuhvatilo 1,8 milijuna žena, primjena ondanzetrona u prvom tromjesečju bila je povezana s povećanim rizikom od rascjepa usne, čeljusti i nepca (3 dodatna slučaja na 10 000 žena; prilagođeni relativni rizik 1,24; 95% CI 1,03-1,48).

Dostupna saznanja iz epidemioloških istraživanja o srčanim malformacijama su prilično oprečna. Istraživanja u životinja ne ukazuju na izravno ili neizravno djelovanje u smislu reproduktivne toksičnosti.

Ondanzetron se ne smije koristiti u prvom tromjesečju trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ondanzetron u majčino mlijeko. Također nema podataka o utjecaju ondanzetrona na dojenčad ili stvaranje mlijeka u dojilja. Međutim, istraživanja u životinja su pokazala da se ondanzetron izlučuje u mlijeko životinja u laktaciji (štakor). Stoga se preporučuje prekinuti dojenje prije liječenja ondanzetronom.

Plodnost

Ondanzetron ne utječe na plodnost.

Reproduktivno sposobne žene

Reproduktivno sposobne žene trebaju razmotriti uporabu kontracepcije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

Ispitivanja su pokazala da ondanzetron ne smanjuje psihomotoriku niti izaziva sediranost.

Farmakološki se ne očekuju nikakvi štetni utjecaji primjene ondanzetrona na ove aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Niže su navedene nuspojave po organskim sustavima (prema MedDRA klasifikaciji) i učestalosti (svi prijavljeni događaji). Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo česte, česte i manje česte nuspojave mahom se temelje na podacima dobivenim iz kliničkih ispitivanja, uzimajući pritom u obzir učestalost nuspojava s placebom. Rijetke i vrlo rijetke nuspojave mahom se temelje na podacima dobivenim iz spontanijih prijava.

Niže navedene učestalosti odnose se na uobičajene preporučene doze ondanzetrona.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: neposredne reakcije preosjetljivosti, koje ponekad mogu biti ozbiljne, uključujući anafilaksiju.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja.

Manje često: epileptički napadaji, poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput distoničnih reakcija, okulogirne krize i diskinezije) bez definitivnih dokaza trajnih kliničkih posljedica.

Rijetko: omaglica, uglavnom kod prebrze intravenske primjene.

Poremećaji oka

Rijetko: prolazni poremećaji vida (npr. zamučeni vid), uglavnom kod prebrze intravenske primjene.

Vrlo rijetko: prolazna sljepoća, uglavnom kod intravenske primjene.

U većini slučajeva sljepoće do potpunog je oporavka došlo nakon 20 minuta. Većina je bolesnika pritom primila kemoterapeutike koja je uključivala cisplatin. Neki su slučajevi prolazne sljepoće bili kortikalnog porijekla.

Srčani poremećaji

Manje često: bol u grudima s depresijom ST segmenta ili bez nje na EKG-u, bradikardija i aritmije.

Rijetko: produženi QT interval (uključujući *torsade de pointes*).

Nepoznato: ishemija miokarda (vidjeti dio 4.4).

Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj topline ili navale vrućine.

Manje često: hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: štucanje.

Poremećaji probavnoga sustava

Često: konstipacija.

Nepoznato: suhoća usta.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišeni nalazi jetrene funkcije bez simptoma. Ovi su događaji obično zabilježeni u bolesnika koji su primali kemoterapiju s cisplatinom.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: navale crvenila.

Vrlo rijetko: toksični kožni osip, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: lokalna iritacija nakon intravenske primjene.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave zamijećene u djece i adolescenata bile su slične onima zamijećenima u odraslih.

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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Iskustva s predoziranjem ondanzetronom su vrlo ograničena. Međutim, dođe li do slučajnog predoziranja mogu se očekivati sljedeći simptomi otrovanja: poremećaji vida, teška konstipacija, hipotenzija i vazovagalna sinkopa s prolaznim AV blokom II. stupnja. Kod svih zabilježenih slučajeva došlo je do potpunog oporavka.

Ondanzetron produžava QT interval ovisno o dozi. U slučaju predoziranja preporučuje se EKG nadzor.

Pedijatrijska populacija

U dojenčadi i djece u dobi od 12 mjeseci do 2 godine zabilježeni su slučajevi koji odgovaraju serotoninском sindromu nakon nehotičnog oralnog predoziranja ondanzetronom (prekoračen procijenjeni unos od 4 mg/kg).

Liječenje

Za ondanzetron ne postoji specifični antidot. Sumnja li se na predoziranje, treba pružiti simptomatsko i potporno liječenje sukladno potrebama.

Nastavak liječenja treba biti klinički indiciran ili slijediti preporuke državnih centara za kontrolu otrovanja, ako su dostupne.

Kod predoziranja ondanzetronom ne preporučuje se primjena ipekakuane, budući da bolesnik vjerojatno neće reagirati na taj emetik uslijed antiemetičkog djelovanja samog ondanzetrona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona na povraćanje, antagonisti serotonina (5-HT₃),
ATK oznaka: A04AA01

Mehanizam djelovanja

Ondanzetron je snažan i izrazito selektivan antagonist receptora 5-HT₃. Točan mehanizam njegovog djelovanja u suzbijanju mučnine i povraćanja nije poznat.

Kemoterapeutici s citotoksičnim djelovanjem i radioterapija mogu izazvati otpuštanje 5-HT (serotonina) u tankom crijevu i pokrenuti refleks na povraćanje aktiviranjem aferentnih vlakana vagusnog živca putem 5-HT₃ receptora. Ondanzetron sprječava pokretanje tog refleksa. Aktiviranje aferentnih vlakana vagusnog živca također može dovesti do otpuštanja 5-HT (serotonina) u području postreme, što dodatno potiče na povraćanje putem središnjih mehanizama. Stoga ondanzetron svoju djelotvornost u sprječavanju mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom vjerojatno može zahvaliti kompetitivnom antagonizmu prema 5-HT₃ receptorima na neuronima u perifernom i središnjem živčanom sustavu.

Mehanizam djelovanja kod postoperativne mučnine i povraćanja nije poznat, ali se pretpostavlja da slijedi sličan tijek onomu kod mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom.

Farmakodinamički učinci

Ondanzetron ne utječe na koncentracije prolaktina u plazmi.

Produženje QT intervala

Djelovanje ondanzetrona na QT interval ispitano je u križnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom, ukriženom ispitivanju u 58 zdravih muškaraca i žena.

Ondanzetron je ispitan u dozama od 8 mg i 32 mg danih intravenskom infuzijom u trajanju od 15 minuta. Pri najvišoj ispitivanoj dozi od 32 mg, maksimalna srednja razlika u QT intervalu korigiranom za brzinu otkucaja srca prema Fridericijevoj formuli (QTcF) u odnosu na placebo nakon korekcije početnim dozama iznosila je 19,6 ms [uz gornju granicu 90%-tnog intervala pouzdanosti (CI) od 21,5 ms]. Pri nižoj dozi od 8 mg, maksimalna srednja razlika u QTcF intervalu (uz 90% CI) u odnosu na placebo nakon korekcije početnim dozama iznosila je 5,8 (7,8) ms. U tom ispitivanju nisu izmjereni QTcF intervali duži od 480 ms, a nijedan produžetak QTcF intervala nije bio duži od 60 ms. Nisu uočene nikakve značajne promjene PR-intervalu i QRS kompleksa na EKG-u.

Klinička djelotvornost

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom

Djelotvornost ondanzetrona u sprječavanju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom ispitana je u jednom dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju s 415 bolesnika u dobi od 1 do 18 godina (S3AB3006). Na dane kad su bolesnici primali kemoterapiju također su intravenski primili ili ondanzetron u dozi od 5 mg/m² te nakon 8-12 h kroz usta dozu od 4 mg ili su primili intravenski ondanzetron u dozi od 0,45 mg/kg tjelesne težine te nakon 8-12 h placebo kroz usta. Nakon kemoterapije obje su skupine primale 4 mg ondanzetrona u otopini dvaput na dan u trajanju od 3 dana. Potpuno sprječavanje povraćanja na najgori dan kemoterapije postignuto je u 49% bolesnika na ondanzetronu u dozi od 5 mg/m² intravenski plus 4 mg kroz usta u odnosu na 41% bolesnika na ondanzetronu u dozi od 0,45 mg/kg intravenski plus placebo kroz usta.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (S3AB4003) u 438 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina potpuno sprječavanje povraćanja na najgori dan kemoterapije postignuto je u 73% bolesnika koji su na dane kemoterapije ondanzetron prvo primili intravenski u dozi od 5 mg/m² a zatim 2-4 mg deksametazona kroz usta te u 71% bolesnika koji su ondanzetron primali u otopini u dozi od 8 mg, zajedno s 2-4 mg deksametazona kroz usta. Nakon kemoterapije obje su skupine primale 4 mg ondanzetrona u otopini dvaput na dan u trajanju od 2 dana. Između ove dvije skupine nije zamijećena nikakva razlika u ukupnoj incidenciji bilo koje vrste nuspojava.

Djelotvornost ondanzetrona je ispitana u 75 djece u dobi od 6 do 48 mjeseci u jednom otvorenom, neusporednom ispitivanju s jednom skupinom (S3A40320). Sva su djeca primila tri intravenske doze ondanzetrona (svaka 0,15 mg/kg tjelesne težine) 30 minuta uoči početka kemoterapije te 4-8 h nakon prve doze. Potpuno sprječavanje povraćanja postignuto je u njih 56%.

U drugom otvorenom neusporednom ispitivanju s jednom skupinom (S3A239) od 28 djece ispitana je djelotvornost jedne intravenske doze ondanzetrona od 0,15 mg/kg tjelesne težine, nakon čega su uslijedile dvije doze od 4 mg kroz usta u mlađih od 12 godina te 8 mg u dvanaestogodišnjaka i starijih. Potpuno sprječavanje povraćanja postignuto je u njih 42%.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Djelotvornost jednokratne doze ondanzetrona u sprječavanju postoperativne mučnine i povraćanja ispitana je u jednom dvostruko slijepom, randomiziranom i placebo kontroliranom ispitivanju sa 670 djece u dobi od 1 do 24 mjeseca (dob od začeca ≥ 44 tjedna, težina ≥ 3 kg) (S3A40323). Ispitanicima je bila zakazana elektivna operacija pod općom anestezijom, a njihovo fizičko stanje prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (ASA) bilo je \leq III. Jednokratna doza ondanzetrona od 0,1 mg/kg tjelesne težine primijenjena je unutar pet minuta od uvođenja anestezije. Udio ispitanika koji su imali barem jednu epizodu povraćanja tijekom 24-satnog razdoblja procjene bio je veći u onih na placebo nego li u onih koji su primili ondanzetron (28% naprema 11%; $p < 0,0001$).

Provedena su četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u 1469 bolesnika oba spola u dobi od 2 do 12 godina predviđenima za opću anesteziju. Bolesnici su nasumce raspoređeni da prime bilo jednokratnu intravensku dozu ondanzetrona (0,1 mg/kg u pedijatrijskih bolesnika do 40 kg tjelesne težine, 4 mg u bolesnika težih od 40 kg, $N=735$), bilo placebo ($N=734$). Ispitivani se lijek dao neposredno prije ili nakon inducirane anestezije, a njegova je primjena trajala najmanje 30 sekundi. Ondanzetron se pokazao značajno djelotvornijim od placeba u sprječavanju mučnine i povraćanja. U tablici niže objedinjeni su rezultati tih ispitivanja.

Ispitivanje	Parametar	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 = potpuni odgovor bez epizoda povraćanja, lijekova za ublažavanje simptoma ili prekida sudjelovanja

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva ondanzetrona ne mijenjaju se nakon ponovljenog doziranja.

Apsorpcija

Vršne su koncentracije u plazmi od 30 ng/ml dosegnute oko 1,5 sata nakon oralne primjene ondanzetrona u dozi od 8 mg. Nakon jednokratne intramuskularne ili intravenske primjene ondanzetrona u dozi od 4 mg, istovjetne su razine u krvi dosegnute unutar 10 minuta.

Distribucija

Volumen raspodjele pri dinamičkoj ravnoteži iznosi oko 140 litara. 70-76% ondanzetrona veže se za proteine u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Ondanzetron se iz sistemske cirkulacije uklanja putem razgradnje u jetri kroz više putova. Izostanak enzima CYP2D6 (tzv. debrikozinski polimorfizam) ne utječe na farmakokinetiku ondanzetrona. Manje od 5% apsorbirane doze izlučuje se neizmijenjeno u mokraći. Poluvijek eliminacije je oko 3 do 5 sati.

Posebne populacije

Uočene su razlike u raspoloživosti ondanzetrona među spolovima, s time da žene iskazuju bržu i jaču apsorpciju nakon oralne doze lijeka te smanjeni sistemski klirens i volumen raspodjele (prilagođen prema težini).

Djeca i adolescenti (od 1 mjeseca do 17 godina starosti)

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca ($n = 19$) predviđenih za operaciju, klirens normaliziran prema težini bio je oko 30% sporiji nego u bolesnika u dobi od 5 do 24 mjeseca ($n = 22$) no sličan onome u bolesnika u dobi od 3 do 12 godina. Srednji poluvijek eliminacije u bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca iznosio je 6,7 sati, dok je u bolesnika u dobi od 5 do 24 mjeseca odnosno 3 do 12 godina on iznosio 2,9 sati. Razlike u farmakokinetičkim svojstvima u odnosu na populaciju staru 1 do 4 mjeseca mogu se djelomice objasniti višim postotkom ukupne tjelesne tekućine u novorođenčadi i dojenčadi te višim volumenom raspodjele tvari topivih u vodi poput ondanzetrona.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do 12 godina predviđenih za elektivnu operaciju pod općom anestezijom apsolutne vrijednosti klirensa i volumena raspodjele ondanzetrona bile su niže nego li u odraslih bolesnika. Oba su parametra rasla linearno s tjelesnom težinom te su se u bolesnika u dobi od 12 godina približila onima u mlađih odraslih osoba. Nakon normalizacije klirensa i volumena raspodjele prema tjelesnoj težini, vrijednosti ovih parametara postale su slične među različitim dobnim skupinama. Doziranje koje se temelji na tjelesnoj težini omogućava prilagodbu po dobi i normalizaciju sistemske izloženosti u pedijatrijskih bolesnika.

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza na 428 ispitanika (bolesnika s rakom, operiranih bolesnika i zdravih dobrovoljaca) u dobi od 1 mjeseca do 44 godine nakon intravenske primjene ondanzetrona. Analiza je pokazala da je sistemska izloženost (AUC) ondanzetronu nakon oralne ili intravenske primjene u djece i adolescenata slična onoj u odraslih, s izuzetkom dojenčadi u dobi od 1 do 4 mjeseca. Volumen raspodjele ovisio je o dobi te je bio niži u odraslih nego li u dojenčadi i djece. Klirens je ovisio o tjelesnoj težini, ali ne i dobi, s izuzetkom dojenčadi u dobi od 1 do 4 mjeseca. Teško je zaključiti je li došlo do dodatnog smanjenja klirensa vezanog uz dob u 1 do 4 mjeseca stare dojenčadi ili se samo radi o inherentnoj varijabilnosti proizišloj iz malog broja ispitanika u ovoj dobnj skupini. Budući da će bolesnici mlađi od 6 mjeseci primiti samo jednokratnu profilaktičku dozu lijeka za sprječavanje postoperativne mučnine i povraćanja, niži klirens vjerojatno neće biti klinički značajan.

Starije osobe

Klinička ispitivanja I. faze u zdravih starijih dobrovoljaca pokazala su neznatno smanjenje klirensa povezanog s dobi te produženje poluvijeka ondanzetrona. No velike razlike između pojedinaca dovele su do značajnog preklapanja farmakokinetičkih parametara između mlađe (<65 godina) i starije (≥ 65 godina) populacije ispitanika. Nisu međutim zabilježene nikakve razlike u djelotvornosti i sigurnosti između mlađih i starijih bolesnika s rakom, koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, a koje bi upućivale na potrebu uvođenja drugačijeg doznog režima u starijih bolesnika.

Prema najnovijim podacima o koncentracijama ondanzetrona u plazmi i modelu izloženosti i odgovora, u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina može se očekivati izrazitije produženje na QTcF intervala od onog u mlađih odraslih osoba. Stoga su za bolesnike starije od 65 godina i one starije od 75 godina dane zasebne upute za intravensko doziranje (vidjeti dio 4.2 Osobe u dobi ≥ 65 godina).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-60 ml/min) sistemski klirens i volumen raspodjele su smanjeni nakon intravenske primjene ondanzetrona, što dovodi do malog, ali klinički značajnog produženja poluvijeka eliminacije lijeka (5,4 sata). Jedno ispitivanje u bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem koji su bili na redovitoj hemodijalizi (provedeno između dijaliza) pokazalo je da se farmakokinetika ondanzetrona bitno ne mijenja nakon intravenske primjene.

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, sistemski klirens ondanzetrona je izrazito smanjen, poluvijek eliminacije produžen (15-32 sata), a bioraspoloživost oralnog lijeka je gotovo 100%-tna uslijed smanjenog presistemskog metabolizma.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza i kancerogenog potencijala.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

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 okota 21. dan. 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 naprema 1. Jedno je istraživanje s kloniranim ljudskim srčanim ionskim kanalima pokazalo da ondanzetron pri klinički značajnim koncentracijama može utjecati na srčanu repolarizaciju blokiranjem hERG kalijevih kanala. Zamijećene su prolazne kliničke promjene na EKG-u (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
citratna kiselina hidrat
natrijev citrat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ondanzetron Kalceks otopina za injekciju/infuziju ne smije se davati u istoj štrcaljki ili infuzijskom priboru s ostalim lijekovima.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja ampule

Nakon otvaranja lijek treba odmah primijeniti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je u 7 dana na temperaturama od 25 °C odnosno 2-8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik, a ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i provjerenim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja razrijeđene otopine lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml ili 4 ml otopine u bezbojnoj staklenoj ampuli s jednom točkom loma.
Ampule se pakiraju u podložak. Podložak se stavlja u vanjsko kartonsko pakiranje.

Veličine pakiranja:
5, 10 ili 25 ampula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe lijek treba vizualno pregledati. Lijek se ne smije koristiti ako ima vidljivih znakova oštećenja (npr. čestice ili promjenu boje).

Nakon otvaranja ampule lijek treba primijeniti odmah. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.
Ondanzetron Kalceks se ne smije sterilizirati u autoklavu.

Može se razrjeđivati sljedećim intravenskim otopinama za infuziju:

- otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%);
- otopinom glukoze 50 mg/ml (5%);
- otopinom manitola 100 mg/ml (10%);
- Ringerovom otopinom;
- otopinom kalijevog klorida 3 mg/ml (0,3%) i natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%);
- otopinom kalijevog klorida 3 mg/ml (0,3%) i glukoze 50 mg/ml (5%);
- Ringerovom otopinom laktata.

Kad je razrijeđen gore navedenim otopinama za infuziju, Ondanzetron Kalceks je kompatibilan s polipropilenskim (PP) štrcaljkama, staklenim bocama vrste I te polietilenskim (PE), polivinil kloridnim (PVC) i etilen vinil acetatnim (EVA) infuzijskim vrećicama te PVC i PE cjevčicama. Nerazrijeđeni Ondanzetron Kalceks otopina za injekciju/infuziju kompatibilan je s PP štrcaljkama.

Kompatibilnost s drugim lijekovima

Ondanzetron se može davati intravenskom infuzijom (brzinom od 1 mg/sat). Sljedeći se lijekovi mogu davati na Y-priključku infuzijskog pribora pri koncentracijama ondanzetrona od 16 do 160 µg/ml (npr. 8 mg/500 ml i 8 mg/50 ml) (vidjeti dio 4.2).

- Cisplatin
- 5-fluorouracil
- Karboplatin
- Etopozid
- Ceftazidim
- Ciklofosfamid
- Doksorubicin
- Deksametazon

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

HR-H-905561020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenoga 2021.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.12.2022.