

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ONDANSETRON KABI 2 mg/ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje:
dihydrát ondansetróniumchloridu ekvivalentný 2 mg ondansetrónu.
Každá ampulka s 2 ml injekčného roztoku obsahuje 4 mg ondansetrónu.
Každá ampulka so 4 ml injekčného roztoku obsahuje 8 mg ondansetrónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Dospelí:

ONDANSETRON KABI sa používa na prevenciu a liečbu nevoľnosti a vracania spôsobených cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou.
ONDANSETRON KABI sa taktiež používa na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania (post-operative nausea and vomiting, PONV).

Pediatrická populácia:

ONDANSETRON KABI sa používa na prevenciu a liečbu chemoterapiou vyvolanej nevoľnosti a vracania (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) u detí vo veku 6 mesiacov a starších a na prevenciu a liečbu PONV u detí vo veku 1 mesiaca a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Intravenózne injekciou alebo infúziou po zriedení. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV) a rádioterapiou (radiotherapy-induced nausea and vomiting RINV)

Dospelí

Intenzita nevoľnosti a vracania pri liečbe rakoviny sa mení v závislosti od použitých dávok a kombinácií režimov chemoterapie a rádioterapie. Spôsob podávania a dávka ONDANSETRONU KABI majú byť stanovené v rozmedzí 8 – 32 mg denne a zvolené tak, ako je uvedené nižšie.

Emetogénna chemoterapia a rádioterapia

Pacientom liečeným emetogénnou chemoterapiou alebo rádioterapiou sa môže ondansetrón podávať intravenózne alebo perorálne.

Odporúčaná intravenózna dávka je 8 mg ondansetrónu podaná ako pomalá intravenózna injekcia nie kratšie ako 30 sekúnd bezprostredne pred liečbou.

Po prvých 24 hodinách sa odporúča podať perorálnu alebo rektálnu liečbu, aby sa zabránilo oneskorenému alebo dlhotrvajúcemu vracaniu.

Pre informácie o perorálnom a rektálnom podávaní, pozri súhrn charakteristických vlastností ondansetrónu vo forme tabliet a čapíkov.

Vysoko emetogénna chemoterapia napr. vysokými dávkami cisplatiny

ONDANSETRON KABI sa môže podať ako jednorazová 8 mg intravenózna dávka bezprostredne pred chemoterapiou. Dávky vyššie ako 8 mg až do maximálne 16 mg ondansetrónu sa môžu podať iba intravenóznou infúziou zriedenou v 50 – 100 ml fyziologického roztoku alebo iného kompatibilného infúzneho roztoku v čase nie kratšom ako 15 minút. Jednorazová dávka vyššia ako 16 mg sa nesmie podávať kvôli zvýšenému riziku predĺženia QT intervalu závislému od dávky (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Na kontrolu vysoko emetogénnej chemoterapie sa môže podať dávka 8 mg pomalou intravenóznou injekciou v čase nie kratšom ako 30 sekúnd s následnými dvomi ďalšími 8 mg intravenóznymi dávkami po štyroch hodinách alebo sa môže podať nepretržitá infúzia 1 mg/za hodinu počas 24 hodín.

Účinok ONDANSETRONU KABI vo vysoko emetogénnej chemoterapii je možné zvýšiť jednorazovým intravenóznym podaním 20 mg sodnej soli dexametazónfosfátu pred chemoterapiou.

Po prvých 24 hodinách sa odporúča podať perorálnu alebo rektálnu liečbu, aby sa zabránilo oneskorenému alebo dlhotrvajúcemu vracaniu.

Pre informácie o perorálnom a rektálnom podávaní, pozri súhrn charakteristických vlastností ondansetrónu vo forme tabliet a čapíkov.

Pediatrická populácia:

CINV u detí vo veku 6 mesiacov a starších a dospievajúcich

Dávku pre CINV možno vypočítať na základe plochy telesného povrchu (body surface area, BSA) alebo telesnej hmotnosti – pozri nižšie. V pediatrických klinických štúdiách sa podával ondansetrón ako intravenózna infúzia zriedená v 25 ml až 50 ml fyziologického roztoku alebo inom kompatibilnom infúznom roztoku (pozri časť 6.6) a podával sa za čas nie kratší ako 15 minút.

Dávky odvodené od telesnej hmotnosti vedú k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkami odvodenými od BSA (pozri časť 4.4).

ONDANSETRON KABI sa má zriediť v 5 % roztoku dextrózy alebo 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo v inom kompatibilnom infúznom roztoku (pozri časť 6.6) a podať intravenózne za čas nie kratší ako 15 minút.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z kontrolovaných klinických skúšaní o použití ONDANSETRONU KABI na prevenciu oneskorenej alebo predĺženej nevoľnosti a vracania vyvolaného chemoterapiou.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z kontrolovaných klinických skúšaní o použití ONDANSETRONU KABI na nevoľnosť a vracanie vyvolané rádioterapiou u detí.

Dávkovanie podľa BSA:

ONDANSETRON KABI sa má podávať bezprostredne pred chemoterapiou ako jednorazová intravenózna dávka 5 mg/m². Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

Perorálnu dávku možno podať po dvanástich hodinách a možno v nej pokračovať až 5 dní (pozri tabuľku 1).

Celková dávka počas 24 hodín (podávaná v rozdelených dávkach) nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

Tabuľka 1: Dávkovanie odvodené od BSA pri nevoľnosti a vracaní vyvolanom chemoterapiou – deti vo veku 6 mesiacov a staršie a dospievajúci^a

| Plocha telesného povrchu | 1. deň ^{b,c} | 2. – 6. deň ^c |
|--|---|--|
| < 0,6 m ² | 5 mg/m ² intravenózne plus 2 mg sirupu po 12 hodinách | 2 mg sirupu každých 12 hodín |
| < 0,6 m ² až ≤ 1,2 m ² | 5 mg/m ² intravenózne plus 4 mg sirupu alebo tableta po 12 hodinách | 4 mg sirupu alebo tableta každých 12 hodín |
| ≥ 1,2 m ² | 5 mg/m ² alebo 8 mg intravenózne plus 8 mg sirupu alebo tableta po 12 hodinách | 8 mg sirupu alebo tableta každých 12 hodín |

^a Nemusia byť dostupné všetky liekové formy.

^b Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

^c Celková dávka počas 24 hodín (podávaná v rozdelených dávkach) nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

Dávkovanie podľa telesnej hmotnosti:

Dávky odvodené od telesnej hmotnosti vedú k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkami odvodenými od BSA (pozri časti 4.4).

ONDANSETRON KABI sa má podávať bezprostredne pred chemoterapiou ako jednorazová intravenózna dávka 0,15 mg/kg. Jednorazová intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg. Dve ďalšie intravenózne dávky možno podať v štvorhodinových intervaloch. Celková dávka počas 24 hodín (podávaná v rozdelených dávkach) nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg. Perorálnu dávku možno podať po dvanástich hodinách a možno v nej pokračovať až päť dní (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Dávkovanie odvodené od telesnej hmotnosti pri nevoľnosti a vracaní vyvolanom chemoterapiou – deti vo veku 6 mesiacov a staršie a dospievajúci^a

| Hmotnosť | 1. deň ^{b,c} | 2. – 6. deň ^c |
|----------|---|--|
| ≤ 10 kg | Až do 3 dávok po 0,15 mg/kg intravenózne každé 4 hodiny | 2 mg sirupu každých 12 hodín |
| > 10 kg | Až do 3 dávok po 0,15 mg/kg intravenózne každé 4 hodiny | 4 mg sirupu alebo tableta každých 12 hodín |

^a Nemusia byť dostupné všetky liekové formy.

^b Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg.

^c Celková dávka počas 24 hodín (podávaná v rozdelených dávkach) nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 až 74 rokov je režim dávkovania rovnaký ako u dospelých. Všetky intravenózne dávky sa majú zriediť v 50 – 100 ml fyziologického roztoku alebo inom kompatibilnom infúznom roztoku (pozri časť 6.6) a infúzia sa má podať počas viac ako 15 minút.

U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších nemá začiatková intravenózna dávka ONDANSETRONU KABI prekročiť 8 mg. Všetky intravenózne dávky sa majú zriediť v 50 – 100 ml fyziologického roztoku alebo inom kompatibilnom infúznom roztoku (pozri časť 6.6) a infúzia sa má podať počas viac ako 15 minút.

Po začiatkovej dávke 8 mg môžu s odstupom najmenej štyroch hodín nasledovať ďalšie dve intravenózne dávky po 8 mg, ktoré sa majú podať infúzne počas viac ako 15 minút (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Nie sú potrebné žiadne úpravy dennej dávky, frekvencie podávania ani spôsobu podávania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klírens ONDANSETRONU KABI je významne znížený a sérový polčas významne predĺžený u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov sa nemá prekročiť celková denná dávka 8 mg.

Pacienti s poruchou sparteínového/debrisočinového metabolizmu

Eliminačný polčas ondansetrónu sa nemení u pacientov s poruchou sparteínového a debrisočinového metabolizmu. U týchto pacientov sa po opakovanom podávaní dávok zistili rovnaké koncentrácie liečiva ako u bežnej populácie. Nevyžadujú sa žiadne úpravy denného dávkovania alebo intervalu dávkovania.

Pooperačná nevoľnosť a vracanie (PONV)

Prevenia PONV

Dospelí:

Na prevenciu PONV sa odporúča podať 4 mg injekčnú dávku ONDANSETRONU KABI jednorazovo za čas nie kratší ako 30 sekúnd pomalou intravenóznou injekciou pred anestéziou.

Liečba preukázanej PONV

Na liečbu preukázanej PONV sa odporúča podávať 4 mg ondansetrónu jednorazovo za čas nie kratší ako 30 sekúnd pomalou intravenóznou injekciou.

Pediatrická populácia:

PONV u detí vo veku 1 mesiac a starších a dospievajúcich

Na prevenciu PONV u pediatrických pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok v celkovej anestézii sa podáva jednorazová dávka ONDANSETRONU KABI pomalou intravenóznou injekciou (za čas nie kratší ako 30 sekúnd) v množstve 0,1 mg/kg až po maximálnu dávku 4 mg pred anestéziou, počas nej alebo po nej.

Na liečbu PONV po chirurgickom zákroku u pediatrických pacientov operovaných v celkovej anestézii sa podáva jednorazová dávka ONDANSETRONU KABI pomalou intravenóznou injekciou (za čas nie kratší ako 30 sekúnd) v množstve 0,1 mg/kg až po maximálnu dávku 4 mg.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití ONDANSETRONU KABI na liečbu pooperačného vracania u detí vo veku do 2 rokov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Skúsenosti s používaním ONDANSETRONU KABI na prevenciu a liečbu PONV u starších pacientov sú obmedzené, avšak ondansetrón je dobre tolerovaný u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí sa liečia chemoterapiou.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Nie sú potrebné žiadne úpravy dennej dávky, frekvencie podávania ani spôsobu podávania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klírens ONDANSETRONU KABI je významne znížený a sérový polčas významne predĺžený u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov sa nemá prekročiť celková denná dávka 8 mg (perorálne alebo parenterálne).

Pacienti s poruchou sparteínového/debrisočinového metabolizmu

Eliminačný polčas ondansetrónu sa nemení u pacientov s poruchou sparteínového a debrisočinového metabolizmu. U týchto pacientov sa po opakovanom podávaní dávok zistili

rovnaké koncentrácie liečiva ako u bežnej populácie. Nevyžadujú sa žiadne úpravy denného dávkovania alebo intervalu dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

Súbežné podávanie apomorfínu (pozri časť 4.5).

Precitlivosť na ondansetrón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti boli popísané u pacientov, u ktorých sa zistila precitlivosť na ostatné selektívne antagonisty 5-HT₃ receptorov.

Respiračné príhody sa majú liečiť symptomaticky a lekári im majú venovať osobitnú pozornosť ako prekursorom reakcií precitlivosti.

Ondansetrón predlžuje QT interval v závislosti od dávky (pozri časť 5.1). Okrem toho boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady *torsade de pointes* u pacientov, ktorí sa liečili ondansetrónom. Nepodávajte ondansetrón pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu.

Ondansetrón sa má podávať opatrne u pacientov, ktorí majú alebo sa u nich môže vyvinúť predĺženie QTc intervalu, vrátane pacientov s abnormalitami elektrolytov, s kongestívnym zlyhaním srdca, bradyarytmiami alebo u pacientov, ktorí užívajú iné lieky spôsobujúce predĺženie QT intervalu alebo k poruchám elektrolytov.

U pacientov liečených ondansetrónom boli hlásené prípady ischémie myokardu. U niektorých pacientov, najmä v prípade intravenózneho podania, sa príznaky objavili ihneď po podaní ondansetrónu. Pacienti majú byť upozornení na symptómy a príznaky ischémie myokardu.

Pred podaním ondansetrónu sa má najprv upraviť hypokaliémia a hypomagneziémia.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (vrátane zmeny mentálneho stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) u pacientov súbežne používajúcich ondansetrón a iné sérotonerické lieky (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a selektívnych inhibítorov spätného vychytávania noradrenalinu a sérotonínu (SNRI)). Ak je z lekárskeho hľadiska potrebné súbežné podávanie ondansetrónu a iných sérotonergických liekov, odporúča sa adekvátne sledovanie pacienta.

V súvislosti s ondansetrónom je známe, že predlžuje čas prechodu hrubým črevom, preto pacienti s prejavmi subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po jeho podaní sledovaní.

Ondansetrón podávaný na prevenciu nauzey a vracania pacientom s adenotonzilárnym chirurgickým zákrokom môže maskovať vnútorné krvácanie. Preto je potrebné týchto pacientov po podaní ondansetrónu starostlivo sledovať.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia:

Pediatrickí pacienti, ktorí dostávajú ondansetrón s hepatotoxickými chemoterapeutikami, sa majú dôkladne sledovať z dôvodu poškodenia pečene.

CINV

Pri výpočte dávky na základe mg/kg a podávaní troch dávok v štvorhodinových intervaloch je celková denná dávka vyššia ako pri podaní jednorazovej dávky 5 mg/m² s následnou perorálnou dávkou. Komparatívna účinnosť týchto dvoch dávkovacích režimov sa nezisťovala v klinických skúšaníach. Križové porovnávacie skúšanie preukázalo podobnú účinnosť v oboch režimoch (pozri časť 5.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedokázala sa indukcia alebo inhibícia metabolizmu liečiv podávaných súbežne s ondansetrónom. Vykonané štúdie nepreukázali interakcie pri podávaní ondansetrónu s alkoholom, temazepanom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lidokainom, tiopentalom alebo propofolom.

Ondansetrón sa metabolizuje prostredníctvom viacerých pečňových enzýmov cytochrómu P450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Vzhľadom na existenciu niekoľkých enzýmov schopných metabolizovať ondansetrón je inhibícia alebo znížená aktivita jedného enzýmu (napr. pri genetickej deficiencii enzýmu CYP2D6) normálne kompenzovaná inými enzýmami a nespôsobuje žiadnu alebo iba malú zmenu celkového klírensu ondansetrónu alebo potreby dávkovania.

Je potrebná opatrnosť, ak sa ondansetrón podáva súbežne s liekmi, ktoré predlžujú QT interval a/alebo spôsobujú abnormality elektrolytov (pozri časť 4.4).

Použitie ondansetrónu s liečivami, ktoré predlžujú QT interval môže vyvolať ďalšie predĺženie QT intervalu. Súbežné použitie ondansetrónu a kardiotoxických liečiv (napr. antracyklíny, ako sú doxorubicín, daunorubicín alebo trastuzumab), antibiotík (ako je erytromycín), antimykotiká (ako je ketokonazol), antiarytmík (ako je amiodarón) a betablokátorov (ako sú atenolol alebo timolol) môže zvyšovať riziko arytmií (pozri časť 4.4).

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu (vrátane zmeny mentálneho stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) u pacientov súbežne používajúcich ondansetrón a iné sérotonergické lieky (vrátane SSRI a SNRI) (pozri časť 4.4).

Apomorfín

Na základe hlásení silnej hypotenzie a straty vedomia pri podávaní ondansetrónu s apomorfíniomchloridom, je súbežné použitie s apomorfínom kontraindikované.

Fenytoín, karbamazepín a rifampicín

U pacientov liečených silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a rifampicín) bol perorálny klírens ondansetrónu zvýšený a koncentrácie ondansetrónu v krvi znížené.

Tramadol

Údaje z malých štúdií naznačujú, že ondansetrón môže znížiť analgetický účinok tramadolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie antikoncepcie.

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí z epidemiologických štúdií existuje podozrenie, že ondansetrón spôsobuje orofaciálne malformácie, ak sa podáva počas prvého trimestra gravidity.

V jednej kohortovej štúdií zahŕňajúcej 1,8 milióna gravidných žien bolo používanie ondansetrónu počas prvého trimestra spojené so zvýšeným rizikom orálneho rázštepú [3 ďalšie prípady na 10 000 liečených žien; upravené relatívne riziko 1,24; (95 % IS 1,03 – 1,48)].

V dostupných epidemiologických štúdiách srdcových malformácií sa uvádzajú protichodné výsledky. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu.

Ondansetrón sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity.

Dojčenie

Štúdie ukázali, že ondansetrón prechádza do mlieka dojčiacich zvierat. Preto sa odporúča, aby matky užívajúce ondansetrón nedojčili svoje deti.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch ondansetrónu na plodnosť u žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V psychomotorických testoch ondansetrón neovplyvňuje výkonnosť ani nespôsobuje ospalosť. Vzhľadom na farmakológiu ondansetrónu sa nepredpokladá žiadny škodlivý vplyv na tieto schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). Veľmi časté, časté a menej časté nežiaduce účinky boli všeobecne stanovené z údajov z klinických skúšaní. Bol zohľadnený ich výskyt u placebo. Zriedkavé a veľmi zriedkavé nežiaduce účinky boli všeobecne určené zo spontánných údajov po uvedení lieku na trh.

Pri štandardných odporúčaných dávkach ondansetrónu podľa indikácie a liekovej formy sa odhadujú nasledovné frekvencie. Profily nežiaducich účinkov u detí a dospievajúcich boli porovnateľné s profilmi u dospelých.

| <u>Veľmi časté</u> $\geq 1/10$ | <u>Časté</u> $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | <u>Menej časté</u> $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ | <u>Zriedkavé</u> $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ | <u>Veľmi zriedkavé</u> $< 1/10\,000$ | <u>Neznáme</u> |
|-----------------------------------|---|--|--|---|----------------|
| Poruchy imunitného systému | | | | | |
| | | | okamžité reakcie precitlivenosti, niekedy závažné, vrátane anafylaxie ¹ | | |
| Poruchy nervového systému | | | | | |
| bolesť hlavy | | záchvaty, poruchy pohybu (vrátane extrapyramídových reakcií, ako sú dystonické reakcie, okulogyrická kríza a dyskinéza) ² | závrat počas rýchleho intravenózneho podávania | | |
| Poruchy oka | | | | | |
| | | | prechodné poruchy videnia (napr. rozmazané videnie) najmä počas intravenózneho | prechodná slepota najmä počas intravenózneho podávania ³ | |

| | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|
| | | | podávania | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | | | |
| | | arytmie, bolesť na hrudníku s depresiou ST segmentu alebo bez nej, bradykardia | predĺženie QTc intervalu (vrátane <i>torsade de pointes</i>) | | ischémia myokardu (frekvencia neznáma) (pozri časť 4.4.) |
| Poruchy ciev | | | | | |
| | pocit tepla alebo návaly horúčavy | hypotenzia | | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | | | |
| | | čkanie | | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | | | | | |
| | zápcha | | | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | | | |
| | | asymptomatické zvýšenie hodnôt pečeňových funkčných testov ⁴ | | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | | | |
| | | | | toxická kožná erupcia (vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy) | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | | | | |
| | lokálne reakcie v mieste intravenózneho podania, najmä po opakovanom podaní | | | | |
| ¹ Anafylaxia môže byť život ohrozujúca. Reakcie z precitlivenosti sa pozorovali aj u pacientov, u ktorých sa tieto príznaky vyskytli pri používaní ostatných selektívnych antagonistov 5HT ₃ receptorov. ² Pozorované bez definitívnych dôkazov o pretrvávajúcich klinických následkoch. ³ Väčšina hlásených prípadov slepoty ustúpila v priebehu 20 minút. Väčšina pacientov používala cytostatiká, ktoré zahŕňali cisplatinu. Niektoré prípady prechodnej slepoty sa hlásili ako kortikálneho pôvodu. ⁴ Tieto účinky sa pozorovali zvyčajne u pacientov liečených chemoterapiou s cisplatinou. | | | | | |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Existujú obmedzené skúsenosti s predávkovaním ondansetrónom. Vo väčšine prípadov boli príznaky podobné tým, ktoré sa hlásili u pacientov používajúcich odporúčané dávky (pozri časť 4.8). Hlásené prejavy zahŕňali poruchy videnia, závažnú zápchu, hypotenziu a vazovagálnu reakciu s prechodným AV blokom druhého stupňa.

Ondansetrón predlžuje QT interval v závislosti od dávky. V prípadoch predávkovania sa odporúča monitorovanie EKG.

Pediatrická populácia

U dojčiat a detí vo veku 12 mesiacov až 2 rokov boli po neúmyselnom perorálnom predávkovaní ondansetrónom (dávky presahujúce odhadom 4 mg/kg) hlásené prípady zhodné so sérotonínovým syndrómom.

Liečba

Špecifické antidotum pre ondansetrón neexistuje, preto je v prípadoch podozrenia na predávkovanie potrebná symptomatická a podporná liečba.

Použitie uragogy pravej (*Uragoga ipecacuanha*) na liečbu predávkovania ondansetrónom sa neodporúča, pretože vzhľadom na antiemetický účinok samotného ondansetrónu je odozva u pacientov nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká, antagonisty sérotonínu (5-HT₃)
ATC kód: A04AA01

Mechanizmus účinku

Ondansetrón je silný a vysoko selektívny antagonista 5-HT₃ receptorov. Presný mechanizmus jeho účinku na potlačenie nevoľnosti a vracania nie je známy. Chemoterapia a rádioterapia môžu spôsobovať uvoľňovanie 5-HT v tenkom čreve, a tak spúšťať reflex vracania aktiváciou aferentných dráh blúdivého nervu prostredníctvom 5-HT₃ receptorov. Ondansetrón blokuje iniciáciu tohto reflexu. Aktivácia aferentných dráh blúdivého nervu môže tiež spôsobovať uvoľnenie 5-HT v *area postrema*, ktorá sa nachádza na spodine štvrtej mozgovej komory, a týmto spôsobom môže tiež dochádzať k vyvolaniu vracania centrálnym mechanizmom. Tlmivý účinok ondansetrónu na nevoľnosť a vracanie indukované cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou je preto pravdepodobne sprostredkovaný antagonistickým účinkom na 5-HT₃ receptory v neurónoch periférneho a centrálného nervového systému. Mechanizmus účinku pri pooperačnej nevoľnosti a vracaní nie je známy, ale môže byť analogický s mechanizmom pri liečbe cytostaticky navodenej nevoľnosti a vracaní.

Ondansetrón nemení plazmatické koncentrácie prolaktínu.

Úloha ondansetrónu pri vracaní indukovanom opiátmi sa doposiaľ nezistila.

Účinok ondansetrónu na QTc interval bol vyhodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanej skríženej štúdií u 58 zdravých dospelých mužov a žien. Ondansetrón bol podávaný v dávkach 8 mg a 32 mg intravenóznou infúziou počas viac ako 15 minút. Pri najvyššej testovanej dávke 32 mg bol maximálny priemerný (horná hranica 90 % CI) rozdiel v QTcF oproti placebo po korekcii východiskovými hodnotami 19,6 (21,5) ms. Pri nižšej testovanej dávke 8 mg bol maximálny priemerný (horná hranica 90 % CI) rozdiel v QTcF oproti placebo po korekcii východiskovými hodnotami 5,8 (7,8) ms. V tejto štúdií neboli žiadne merania QTcF väčšie než 480 ms

a žiadne predĺženie QTcF nebolo väčšie než 60 ms. Neboli pozorované žiadne významné zmeny v nameraných elektrokardiografických PR alebo QRS intervaloch.

Pediatrická populácia

Nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou (CINV)

Účinnosť ondansetrónu na zvládnutie vracania a nevoľnosti vyvolaných proti nádorovou chemoterapiou bola vyhodnotená v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní u 415 pacientov vo veku od 1 do 18 rokov (S3AB3006). Počas dní chemoterapie bol pacientom podaný ondansetrón v dávke 5 mg/m² intravenózne + ondansetrón v dávke 4 mg perorálne po 8 - 12 hodinách alebo ondansetrón v dávke 0,45 mg/kg intravenózne + placebo perorálne po 8 - 12 hodinách. Po skončení chemoterapie bola obidvom skupinám podaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas troch dní. Úplná kontrola vracania počas najkritickejšieho dňa chemoterapie bola 49 % (v režime 5 mg/m² intravenózne + 4 mg ondansetrónu perorálne) a 41 % (v režime 0,45 mg/kg intravenózne + placebo perorálne). Po skončení chemoterapie bola obidvom skupinám podaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas troch dní. Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nepozorovali rozdiely v celkovom výskyte a povahe nežiaducich účinkov.

Dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované klinické skúšanie (S3AB4003) u 438 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov preukázalo kompletné potlačenie vracania v najkritickejšom dni chemoterapie u:

- 73 % pacientov, ktorým bol ondansetrón podávaný intravenózne v dávke 5 mg/m² spolu s 2 – 4 mg dexametazónu perorálne.
- 71 % pacientov, ktorým bol v dňoch chemoterapie podávaný ondansetrón vo forme sirupu v dávke 8 mg spolu s 2 – 4 mg dexametazónu.

Po chemoterapii bola obidvom skupinám podávaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas dvoch dní. Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nepozorovali rozdiely v celkovom výskyte a povahe nežiaducich účinkov.

Účinnosť ondansetrónu u 75 detí vo veku 6 – 48 mesiacov sa skúmala v otvorenej, nekomparatívnej klinickej štúdií s jednou skupinou (S3A40320). Všetky deti dostávali tri intravenózne dávky 0,15 mg/kg ondansetrónu podané 30 minút pred začiatkom chemoterapie a následne po 4 a 8 hodinách od prvej dávky. Úplná kontrola vracania sa dosiahla u 56 % pacientov.

Iná otvorená, nekomparatívna klinická štúdiá s jednou skupinou (S3A239) skúmala účinnosť jednej intravenózne dávky 0,15 mg/kg ondansetrónu, po ktorej nasledovali dve perorálne dávky 4 mg ondansetrónu u detí vo veku < 12 rokov a 8 mg ondansetrónu u detí vo veku ≥ 12 rokov (celkový počet detí n = 28). Úplná kontrola vracania sa dosiahla u 42 % pacientov.

Pooperačná nevoľnosť a vracanie (PONV)

Účinnosť jednorazovej dávky pri prevencii pooperačnej nevoľnosti a vracania sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií u 670 detí vo veku 1 – 24 mesiacov (vek po narodení ≥ 44 týždňov, hmotnosť ≥ 3 kg). U zaradených jedincov sa plánovalo, že podstúpia elektívny chirurgický zákrok v celkovej anestézii a ich stav ASA ≤ III. Jednorazová dávka 0,1 mg/kg ondansetrónu bola podaná počas piatich minút po navodení anestézie. Pomer jedincov, u ktorých sa vyskytla minimálne jedna epizóda vracania počas 24-hodinového sledovaného obdobia (ITT), bol vyšší u pacientov s placebom ako u tých, ktorí dostávali ondansetrón (28 % oproti 11 %, p < 0,0001).

Štyri dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdié sa vykonali s 1 469 chlapcami a dievčatami (vo veku 2 až 12 rokov), ktorí podstúpili celkovú anestéziu. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s jednorazovou intravenóznou dávkou ondansetrónu (0,1 mg/kg pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo menej, 4 mg pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg; počet pacientov = 735) alebo do skupiny s placebom (počet pacientov = 734). Skúšané liečivo sa

podávalo počas minimálne 30 sekúnd, bezprostredne pred alebo po navodení anestézie. V prevencii nevoľnosti a vracania bol ondansetrón významne účinnejší ako placebo. Výsledky týchto štúdií sú zhrnuté v tabuľke č. 3.

Tabuľka 3: Prevencia a liečba PONV u pediatrických pacientov – odpoveď na liečbu v priebehu 24 hodín

| Štúdia | Cieľová hodnota | Ondansetrón % | Placebo % | p hodnota |
|--------|------------------|---------------|-----------|-----------|
| S3A380 | CR | 68 | 39 | ≤ 0,001 |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | ≤ 0,001 |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | ≤ 0,001 |
| S3GT11 | žiadna nevoľnosť | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | žiadne vracanie | 60 | 47 | 0,004 |

CR= žiadne epizódy vracania, zotavenie alebo ukončenie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti ondansetrónu zostávajú pri opakovanom podávaní nezmenené. Nepreukázala sa priama korelácia medzi plazmatickou koncentráciou a antiemetickým účinkom.

Absorpcia

Maximálna plazmatická koncentrácia približne 65 ng/ml sa dosiahne počas 5 minút po podaní 4 mg ondansetrónu intravenóznou infúziou.

Distribúcia

Prerozdelenie ondansetrónu po perorálnom, intramuskulárnom (i.m.) a intravenóznom (i.v.) podaní je podobné s distribučným objemom v rovnovážnom stave približne 140 l. Po i.m. a i.v. podaní ondansetrónu sa dosiahne rovnaká systémová expozícia. Väzbovosť ondansetrónu na bielkoviny nie je vysoká (70 – 76 %).

Biotransformácia

Ondansetrón sa zo systémového obehu odstraňuje predovšetkým pečeneovým metabolizmom niekoľkými enzýmovými cestami. Neprítomnosť enzýmu CYP2D6 (debrisochinový polymorfizmus) nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku ondansetrónu.

Eliminácia

Menej ako 5 % absorbovanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme do moču. Terminálny polčas je približne 3 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Rozdiely v pohlaví

Medzi pohlaviami sa preukázali rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach ondansetrónu. U žien bola po podaní perorálnej dávky zvýšená rýchlosť a miera absorpcie a znížený systémový klírens a distribučný objem (upravené podľa telesnej hmotnosti).

Deti a dospievajúci (vo veku 1 mesiac až 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku 1 až 4 mesiacov (n = 19) podstupujúcich chirurgický zákrok bol klírens normalizovaný na hmotnosť približne o 30 % pomalší ako u pacientov vo veku 5 až 24 mesiacov (n = 22), ale porovnateľný s pacientmi vo veku 3 až 12 rokov. Priemerný polčas eliminácie hlásený u pacientov vo veku 1 až 4 mesiacov bol 6,7 hodiny v porovnaní s 2,9 hodinami hlásenými u pacientov vo veku 5 až 24 mesiacov a vo veku 3 až 12 rokov. Rozdiely farmakokinetických parametrov v skupine pacientov vo veku 1 až 4 mesiace je možné čiastočne vysvetliť vyššou percentuálnou hodnotou celkového obsahu vody v tele u novorodencov a dojsť k väčšiemu distribučnému objemu pre lieky rozpustné vo vode, ako je ondansetrón.

U pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 rokov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok v celkovej anestézii, boli absolútne hodnoty klírrensu a distribučného objemu ondansetrónu znížené

v porovnaní s hodnotami u dospelých pacientov. Hodnoty oboch parametrov sa zvyšovali lineárne s telesnou hmotnosťou a do veku 12 rokov sa hodnoty približovali hodnotám mladých dospelých. Po normalizácii hodnôt klírensu a distribučného objemu podľa telesnej hmotnosti, boli hodnoty týchto parametrov medzi jednotlivými vekovými skupinami pacientov podobné. Použitie dávkovania na základe telesnej hmotnosti sa vyrovná zmenám súvisiacim s vekom a je účinnejšie pri normalizácii systémovej expozície u pediatrických pacientov.

Populačná farmakokinetická analýza sa vykonala so 428 jedincami (s pacientmi s nádorom, s pacientmi s chirurgickým zákrokom a so zdravými dobrovoľníkmi) vo veku od 1 mesiaca do 44 rokov po intravenóznom podaní ondansetrónu. Na základe tejto analýzy bola systémovej expozícia (AUC) ondansetrónu po perorálnom alebo i.v. podaní deťom a dospievajúcim porovnateľná so systémovej expozíciou u dospelých s výnimkou dojčiat vo veku 1 až 4 mesiacov. Objem súvisel s vekom a bol nižší u dospelých ako u dojčiat a detí. Klírens súvisel s hmotnosťou, ale nie s vekom, s výnimkou dojčiat vo veku 1 až 4 mesiacov. Ťažko možno konštatovať, či ďalšie zníženie klírensu súviselo s vekom dojčiat 1 až 4 mesiace alebo išlo jednoducho o prirodzenú variabilitu v dôsledku nízkeho počtu jedincov v štúdiu v tejto vekovej skupine. Keďže pacienti mladší ako 6 mesiacov môžu dostať iba jednorazovú dávku na pooperačnú nevoľnosť a vracanie (PONV), znížený klírens nie je pravdepodobne klinicky významný.

Starší pacienti

Štúdie skorej fázy I u zdravých starších dobrovoľníkov preukázali mierny pokles klírensu v súvislosti s vekom a zvýšenie polčasu eliminácie ondansetrónu. Avšak, široká interindividuálna variabilita viedla k značnému prekrytiu vo farmakokinetických parametroch medzi mladšími pacientmi (< 65 rokov veku) a staršími pacientmi (≥ 65 rokov) a neboli zistené žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti pozorovanej u mladších a starších pacientov s rakovinou zaradených do CINV klinických skúšaní na podporu iného odporúčaného dávkovania u starších pacientov.

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s mladšími dospelými sa predpokladá väčší účinok na QTcF stanovené na základe najnovších plazmatických koncentrácií ondansetrónu a na základe modelovej odpovede. Špecifické informácie o dávkovaní sú poskytované pacientom vo veku nad 65 rokov a nad 75 rokov pre i.v. dávkovanie (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 60 ml/min) dochádza po intravenóznom podaní ondansetrónu k zníženiu celkového klírensu a distribučného objemu, čo vedie k miernemu, avšak klinicky nevýznamnému predĺženiu eliminačného polčasu (5,4 h). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí si vyžadovali pravidelnú dialýzu (sledovanie v období medzi dialýzami), sa po intravenóznom podaní v podstate nezmenila farmakokinetika ondansetrónu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažným poškodením pečene je systémovej klírens ondansetrónu výrazne znížený, čo vedie k predĺženému polčasu eliminácie (15 – 32 h).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Ondansetrón a jeho metabolity sa akumulujú v mlieku potkanov, pričom pomer jeho koncentrácie v mlieku a plazme bol 5,2:1.

V štúdiu s klonovanými iónovými kanálmi ľudského srdca sa ukázalo, že ondansetrón má potenciál ovplyvňovať repolarizáciu srdca blokovaním hERG draslíkových kanálov. Klinický význam tohto zistenia nie je objasnený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dihydrát citrónanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

ONDANSETRON KABI sa nesmie podávať tou istou injekčnou striekačkou alebo infúziou ako ďalšie lieky.

ONDANSETRON KABI sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené:

4 roky

Injekcia:

Po prvom otvorení liek ihneď použite.

Infúzia:

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 48 hodín pri teplote 25 °C spolu s roztokmi uvedenými v časti 6.6.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania zodpovedá používateľ. Liek sa môže uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C nie dlhšie ako 24 hodín pred podaním, pokiaľ roztok nebol nariadený za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Zriedené roztoky je potrebné chrániť pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Ampulky uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číre, sklenené ampulky (sklo typu I).

2 ml:

Veľkosť balenia: 1, 5 a 10 ampuliek

4 ml:

Veľkosť balenia: 1, 5 a 10 ampuliek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

ONDANSETRON KABI 2 mg/ml sa môže riediť s nasledovnými infúznymi roztokmi:
roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v)
roztok glukózy 50 mg/ml (5 % w/v)
roztok manitolu 100 mg/ml (10 % w/v)
Ringerov laktátový roztok

Zriedené roztoky je potrebné chrániť pred svetlom.

Poznámka:

Ampulky s injekčným roztokom ONDANSETRONU KABI sa nesmú sterilizovať v autokláve.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61346 Bad Homburg v.d.H
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0338/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. júla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022