

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje dihydrát ondansetrónium-chloridu zodpovedajúci 2 mg ondansetrónu. Každá ampulka s 2 ml roztoku obsahuje dihydrát ondansetrónium-chloridu zodpovedajúci 4 mg ondansetrónu.

Každá ampulka so 4 ml roztoku obsahuje dihydrát ondansetrónium-chloridu zodpovedajúci 8 mg ondansetrónu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 3,52 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok (injekcia/infúzia).
Číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.
Osmolalita 270-310 mOsmol/kg.
pH roztoku 3,0-4,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Ondansetrón sa používa na liečbu nevoľnosti a vracania spôsobených cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou, a na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania.

Pediatrická populácia

U detí starších ako 6 mesiacov a dospelievajúcich sa ondansetrón používa na liečbu nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou.

U detí starších ako 1 mesiac a dospelievajúcich sa ondansetrón používa na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Emetogénny potenciál cytostatickej terapie alebo rádioterapie sa líši v závislosti od dávky a terapeutického režimu. Voľba dávkovacieho režimu má byť stanovená podľa závažnosti emetogénnych ťažkostí.

Ondansetrón je tiež dostupný v perorálnej liekovej forme a umožňuje tak individuálne dávkovanie. Pre perorálne podávanie si prečítajte príslušné písomné informácie o lieku.

Dospelí

Nevoľnosť a vracanie spôsobené chemoterapiou a rádioterapiou

Odporúčaná dávka je 8 mg ondansetrónu intravenózne (i.v.) alebo intramuskulárne (i.m.) bezprostredne pred chemoterapiou alebo rádioterapiou.

Pre zvládanie vysoko emetogénnej chemoterapie sa môže použiť maximálna začiatočná dávka 16 mg podávaná intravenóznou infúziou počas najmenej 15 minút.

Jednorazová dávka vyššia ako 16 mg sa nesmie podať z dôvodu zvýšeného rizika predĺženia QT intervalu (pozri časť 4.4).

Účinnosť ondansetrónu u vysoko emetogénnej chemoterapie môže byť zvýšená pridaním jednej dávky 20 mg sodnej soli dexametazón-fosfátu podávaného pred chemoterapiou.

Intravenózne dávky vyššie ako 8 mg a až do maximálnej dávky 16 mg, možno podať iba zriedené v 50-100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo v infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) alebo inom kompatibilnom infúznom roztoku (pozri časť 6.6); doba infúzie nesmie byť kratšia ako 15 minút.

Dávku 8 mg ondansetrónu alebo nižšiu nie je nutné riediť a možno ju podávať pomalou intramuskulárnou injekciou alebo intravenóznou infúziou po dobu najmenej 30 sekúnd.

Začiatočnú dávku ondansetrónu môžu nasledovať ďalšie dve intravenózne alebo intramuskulárne podané dávky 8 mg s odstupom 2 až 4 hodiny alebo kontinuálna infúzia v dávke 1 mg/hodinu až po dobu 24 hodín.

Aby sa zabránilo oneskorenému alebo dlhotrvajúcemu vracaniu po prvých 24 hodinách, odporúča sa pokračovať v perorálnej liečbe.

Celková maximálna denná dávka pre dospelých je 32 mg.

Pooperačná nevoľnosť a vracanie

Na prevenciu pooperačnej nevoľnosti a vracania sa odporúča jednorazová dávka 4 mg ondansetrónu, podávaná intramuskulárne alebo pomalou intravenóznou injekciou pri navodení anestézie.

Na liečbu už existujúcej pooperačnej nevoľnosti a vracania je odporúčaná jednorazová dávka 4 mg, podávaná intramuskulárne alebo pomalou intravenóznou injekciou.

Pediatrická populácia

Liečba nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou u detí a dospievajúcich vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov

Dávka sa vypočíta podľa plochy telesného povrchu alebo podľa telesnej hmotnosti. V pediatrických klinických štúdiách bol ondansetrón po zriedení v 25 až 50 ml roztoku chloridu sodného alebo iného kompatibilného infúzneho roztoku (pozri časť 6.6) podávaný formou intravenózne infúzie trvajúcej najmenej 15 minút.

Dávkovanie podľa plochy telesného povrchu

Ondansetrón sa podáva intravenózne v jednorazovej dávke 5 mg/m² bezprostredne pred chemoterapiou. Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg. S podávaním perorálnej dávky sa môže začať po 12 hodinách a v perorálnom podávaní možno pokračovať po dobu až 5 dní (pozri tabuľku 1). Nesmie byť prekročená dávka pre dospelých.

Tabuľka 1 Dávkovanie vypočítané podľa plochy telesného povrchu u detí a dospievajúcich vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov

Plocha telesného povrchu	Deň 1	Deň 2-6
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. a 2 mg perorálne* po 12 hodinách	2 mg perorálne* každých 12 hodín
≥0,6 m ² až ≤1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. a 4 mg perorálne* po 12 hodinách	4 mg perorálne* každých 12 hodín
>1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. alebo 8 mg i.v. a 8 mg perorálne* po 12 hodinách	8 mg perorálne* každých 12 hodín

* Má sa použiť vhodná dostupná perorálna lieková forma (napr. sirup, perorálny roztok, tablety).

Dávkovanie podľa telesnej hmotnosti

Ondansetrón má byť podávaný ako jednorazová intravenózna dávka 0,15 mg/kg bezprostredne pred chemoterapiou. Intravenózna dávka nesmie prekročiť 8 mg. V deň 1 môžu byť podané ďalšie dve intravenózne dávky v 4-hodinových intervaloch. Perorálne dávkovanie môže začať o 12 hodín neskôr a môže pokračovať až 5 dní (pozri tabuľku 2). Nesmie byť prekročená dávka pre dospelých.

Tabuľka 2 Dávkovanie podľa telesnej hmotnosti u detí a dospelých vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov

Telesná hmotnosť	Deň 1	Deň 2-6
≤10 kg	až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	2 mg perorálne* každých 12 hodín
>10 kg	až 3 dávky 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	4 mg perorálne* každých 12 hodín

* Má sa použiť vhodná dostupná perorálna lieková forma (napr. sirup, perorálny roztok, tablety).

Pooperačná nevoľnosť a vracanie u detí a dospelých od 1 mesiaca do 17 rokov

Na prevenciu pooperačnej nevoľnosti a vracania u pediatrických pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok v celkovej anestézii sa podáva jednorazová dávka ondansetrónu pomalou intravenóznou injekciou (za čas nie kratší ako 30 sekúnd) v dávke 0,1 mg/kg (až po maximálnu dávku 4 mg) pred anestéziou, počas nej alebo po nej alebo po chirurgickom zákroku.

Na liečbu existujúcej pooperačnej nevoľnosti a vracania u pediatrických pacientov sa odporúča dávka 0,1 mg/kg ondansetrónu (až po maximálnu dávku 4 mg) podávaná pomalou intravenóznou injekciou.

Starší pacienti (≥65 rokov)

Nevoľnosť a vracanie spôsobené chemoterapiou a rádioterapiou

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších majú byť všetky intravenózne dávky zriedené a podávané infúziou počas najmenej 15 minút. Pokiaľ je nutné opakované dávkovanie, je potrebné ich podávať s odstupom aspoň 4 hodín.

U pacientov vo veku 65 až 74 rokov môže byť úvodná dávka 8 mg alebo 16 mg podávaná formou infúzie po dobu najmenej 15 minút. Potom môžu nasledovať ďalšie dve dávky 8 mg, podávané infúziou počas 15 minút s odstupom najmenej 4 hodín.

U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších nesmie byť začiatková dávka ondansetrónu, podávaná formou infúzie po dobu najmenej 15 minút, vyššia ako 8 mg. Táto dávka môže byť nasledovaná dvoma ďalšími intravenóznymi dávkami 8 mg podávanými infúziou počas aspoň 15 minút s časovým odstupom aspoň 4 hodiny (pozri časť 5.2).

Pooperačná nevoľnosť a vracanie

S používaním ondansetrónu v prevencii a liečbe pooperačnej nevoľnosti a vracania u starších pacientov sú obmedzené skúsenosti. Ondansetrón je však pacientmi staršími ako 65 rokov dobre tolerovaný.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klírens ondansetrónu 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 funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou metabolizmu sparteínu/debrisochínu

Eliminačný polčas ondansetrónu sa nemení u pacientov s poruchou sparteínového a debrisochínového 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.

Kompatibilita s inými liekmi

Ondansetrón sa môže podávať intravenóznou infúziou (1 mg/hodina). Hoci sa ondansetrón nesmie súčasne miešať s inými infúznymi liekmi, môžu byť nasledujúce lieky podávané pomocou miesta Y infúznej súpravy s ondansetrónom v koncentrácii ondansetrónu 16 až 160 mikrogramov/ml (napr. 8 mg/500 ml a 8 mg/50 ml).

- **Cisplatína:** Koncentrácie do maximálne 0,48 mg/ml (napr. 240 mg v 500 ml) možno podávať počas 1 až 8 hodín.
- **5-fluóruuracil:** Koncentrácie do maximálne 0,8 mg/ml (napr. 2,4 g v 3 litroch alebo 400 mg v 500 ml) podávané rýchlosťou najmenej 20 ml/hodinu (500 ml/24 hodín). Vyššie koncentrácie 5-fluóruuracilu môžu spôsobiť vyzrážanie ondansetrónu. Infúzia 5-fluóruuracilu môže obsahovať až 0,045 % chloridu horečnatého pridaného k ďalším pomocným látkam, u ktorých sa preukázala kompatibilita.
- **Karboplatína:** Koncentrácie v rozmedzí 0,18 mg/ml až 9,9 mg/ml (napr. 90 mg v 500 ml až 990 mg v 100 ml) podávané počas 10 minút až jednej hodiny.
- **Etopozid:** Koncentrácie v rozmedzí 0,144 mg/ml až 0,25 mg/ml (napr. 72 mg v 500 ml až 250 mg v 1000 ml), podávané po dobu 30 minút až jednej hodiny.
- **Ceftazidím:** Dávky v rozmedzí 250 mg až 2000 mg rekonštituované vodou na injekcie podľa odporúčania výrobcu (napr. 2,5 ml na 250 mg a 10 ml na 2 g ceftazidímu) a podávané ako intravenózna bolusová injekcia počas približne 5 minút.
- **Cyklofosfamid:** Dávky v rozmedzí 100 mg až 1 g, rekonštituované vodou na injekcie (5 ml na 100 mg cyklofosfamidu) podľa odporúčania výrobcu a podávané ako intravenózna bolusová injekcia počas približne 5 minút.
- **Doxorubicín:** Dávky v rozmedzí 10-100 mg rekonštituované vodou na injekcie (5 ml na 10 mg doxorubicínu) podľa odporúčania výrobcu a podávané ako intravenózna bolusová injekcia počas približne 5 minút.
- **Sodná soľ dexametazón-fosfátu:** 20 mg sodnej soli dexametazón-fosfátu môže byť podávané ako pomalá intravenózna injekcia po dobu 2-5 minút do miesta Y infúznej súpravy, dodávajúcej 8 mg alebo 16 mg ondansetrónu zriedeného v 50-100 ml kompatibilnej infúznej tekutiny po dobu približne 15 minút. Kompatibilita medzi sodnou soľou dexametazón-fosfátu a ondansetrónom bola preukázaná pri podávaní týchto liečiv rovnakou dávkovacou súpravou v koncentráciách od 32 mikrogramov/ml do 2,5 mg/ml sodnej soli dexametazón-fosfátu a 8 mikrogramov/ml až 1 mg/ml ondansetrónu.

Spôsob podávania

Intravenózne alebo intramuskulárne použitie.

Ondansetrón Kalceks možno podávať pomalou intravenóznou injekciou alebo pomalou intravenóznou infúziou alebo intramuskulárnou injekciou.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním a kompatibilné roztoky, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pri súčasnom podávaní ondansetrónu s apomorfinium-chloridom bola hlásená závažná hypotenzia a strata vedomia.

Súčasné užívanie s apomorfinom je kontraindikované (pozri časť 4.5).

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 zdravotnícki pracovníci im majú venovať osobitnú pozornosť ako prejavu reakcií z 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.

Ondansetrón nemá byť podaný pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu.

Ondansetrón sa má podávať opatrne u pacientov, ktorí majú alebo sa u nich môže vyvinúť predĺženie QT intervalu, vrátane pacientov s abnormalitami elektrolytov, s kongestívnym zlyhávaním srdca, bradyarytmiami alebo u pacientov, ktorí užívajú iné lieky spôsobujúce predĺženie QT intervalu alebo poruchy 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 upozorení na symptómy a príznaky ischémie myokardu.

Pred podaním ondansetrónu sa má najprv upraviť hypokaliémia a hypomagneziémia.

Preto sa pri podávaní ondansetrónu má venovať pozornosť pacientom s arytmiami alebo poruchami prevodového systému srdca, pacientom liečeným antiarytmikami alebo betablokátormi a pacientom so závažnou nerovnováhou elektrolytov.

Pri súčasnom podaní ondansetrónu a iných sérotonínnergických látok bol opísaný sérotonínový syndróm (pozri časť 4.5). Ak je súbežná liečba ondansetrónom a inými sérotonínnergickými látkami klinicky oprávnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta.

Pretože ondansetrón môže predĺžiť čas prechodu hrubým črevom, odporúča sa opatrnosť u pacientov so zníženou motilitou čreva (alebo s nepriechodnosťou čriev). U týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať funkciu ich čriev.

Podanie ondansetrónu na prevenciu nevoľnosti a vracania u pacientov pri operácii v adenotonzilárnej oblasti môže maskovať okultné krvácanie. Preto je potrebné týchto pacientov po podaní ondansetrónu starostlivo sledovať.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti, ktorí dostávajú ondansetrón s hepatotoxickými chemoterapeutikami, sa majú dôkladne sledovať ohľadom poruchy funkcie pečene.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,52 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,18 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nepreukázala sa indukcia alebo inhibícia metabolizmu iných liečiv často podávaných súbežne s ondansetrónom. Vykonané štúdie nepreukázali interakcie pri podávaní ondansetrónu s alkoholom,

temazepanom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lidokaínom, tiopentalom alebo propofolom.

Ondansetrón sa metabolizuje prostredníctvom viacerých pečeňových enzýmov cytochrómu P450 (CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2). Vzhľadom na to, že sa na metabolizme ondansetrónu podieľa viacero pečeňových enzýmov, je riziko kompetitívnych metabolických interakcií nízke a inhibícia enzýmu alebo redukcia aktivity enzýmových systémov (napr. pri genetickej deficiencii enzýmu CYP2D6) je kompenzovaná inými enzýmami; preto by v týchto prípadoch nemalo dochádzať k zmene celkového klirensu ondansetrónu.

Je potrebná opatrnosť, ak sa ondansetrón podáva súbežne s liekmi predlžujúcimi QT interval a/alebo spôsobujúcimi poruchy rovnováhy elektrolytov. Užívanie ondansetrónu s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, môže viesť k jeho ďalšiemu predĺženiu. Súčasné užívanie ondansetrónu s kardiotoxickými liečivami (napr. antracyklínmi (ako doxorubicín, daunorubicín) alebo trastuzumabom), antibiotikami (napr. erytromycínom), antimykotikami (napr. ketokonazolom), antiarytmikami (napr. amiodarónom) a betablokátorami (napr. atenololom alebo timololom) môže viesť k zvýšenému riziku arytmií (pozri časť 4.4).

Apomorfín

Po podaní ondansetrónu s apomorfíniom-chloridom boli hlásené prípady silnej hypotenzie a straty vedomia. Súbežné použitie s apomorfínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fenytoín, karbamazepín a rifampicín

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

Sérotonínergické lieky (napr. SSRI a SNRI)

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 sérotonínergické lieky vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors, SNRI) (pozri časť 4.4).

Tramadol

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe skúseností z epidemiologických štúdií u ľudí 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 rázštepú pier, čeľuste a podnebia (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

Nie je známe, či sa ondansetrón vylučuje do materského mlieka. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch ondansetrónu na dojčené dieťa alebo o účinkoch ondansetrónu na produkciu materského mlieka. Avšak dostupné údaje u zvierat (potkanov) preukázali vylučovanie ondansetrónu do mlieka. Preto sa odporúča dojčenie pred liečbou ondansetrónom prerušiť.

Fertilita

Ondansetrón nemá žiadny vplyv na plodnosť.

Ženy s reprodukčným potenciálom

Ženy vo fertílno m veku majú zväžiť použitie antikoncepcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ondansetron Kalceks nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V psychomotorických testoch ondansetron neovplyvňuje výkonnosť ani nespôsobuje ospalosť. Vzhľadom na farmakológiu ondansetronu sa nepredpokladá žiadny nepriaznivý vplyv na tieto schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov (podľa databázy MedDRA) a frekvencie výskytu (všetky hlásené udalosti). 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 ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov nemožno určiť).

Veľmi časté, časté a menej časté nežiaduce účinky boli všeobecne stanovené z údajov z klinických skúšaní, bol zohľadnený výskyt nežiaducich účinkov u placebo. Zriedkavé a veľmi zriedkavé nežiaduce účinky boli všeobecne určené zo spontánnych údajov po uvedení lieku na trh.

Uvedené frekvencie sú odhadnuté pri štandardných odporúčaných dávkach ondansetronu.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: okamžité reakcie z precitlivenosti, ktoré môžu niekedy byť závažné, vrátane anafylaxie.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy.

Menej časté: kŕče, poruchy hybnosti (vrátane extrapyramídových príznakov, ako sú dystonické reakcie, okulogyrická kríza a dyskinézia) bez definitívneho dôkazu trvalých klinických následkov.

Zriedkavé: závraty, prevažne pri veľmi rýchlom intravenóznom podávaní.

Poruchy oka

Zriedkavé: dočasné poruchy videnia (napr. zastreté videnie), prevažne pri veľmi rýchlom intravenóznom podávaní.

Veľmi zriedkavé: dočasná slepota prevažne pri intravenóznom podávaní.

Väčšina hlásených prípadov slepoty odznela počas 20 minút. Väčšina pacientov dostávala chemoterapeutické lieky obsahujúce cisplatinu. Niektoré prípady dočasnej slepoty boli hlásené ako prípady kortikálneho pôvodu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bolesť v hrudníku s poklesom alebo bez poklesu ST segmentu na EKG, bradykardia a srdcová arytmia.

Zriedkavé: predĺženie QT intervalu (vrátane *torsade de pointes*).

Neznáme: ischémia myokardu (pozri časť 4.4).

Poruchy ciev

Časté: pocit tepla alebo návaly horúčavy.

Menej časté: hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: čkanie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha.
Neznáme: sucho v ústach.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: asymptomatické zvýšenie hodnôt funkčných pečeňových testov. Tieto reakcie boli často pozorované u pacientov liečených chemoterapiou s cisplatinou.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: sčervenanie.
Veľmi zriedkavé: toxická kožná erupcia, vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: lokálne podráždenie po intravenózne aplikácii.

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich účinkov u detí a dospelých bol porovnateľný s profilom u dospelých.

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. Pri náhodnom predávkovaní môžu byť očakávané nasledujúce príznaky intoxikácie: poruchy videnia, závažná zápcha, hypotenzia a vazovagálna reakcia s prechodným AV blokom druhého stupňa. Vo všetkých prípadoch došlo ku kompletnému vymiznutiu ťažkostí.

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 predávkovania

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

Ďalšia liečba má byť podľa klinickej indikácie alebo odporúčaní národného toxikologického centra, ak je k dispozícii.

Použitie uragogy 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 a lieky proti nevoľnosti, antagonisti sérotonínu (5-HT₃)
ATC kód: A04AA01

Mechanizmus účinku

Ondansetrón je silný a vysoko selektívny antagonist 5-HT₃ receptorov. Presný mechanizmus jeho účinku na potlačenie nevoľnosti a vracania nie je známy.

Chemoterapia s cytotoxickým účinkom a rádioterapia môžu spôsobovať uvoľňovanie 5-HT (sérotónínu) 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 (sérotónínu) v *area postrema*, čo tiež môže vyvolať vracanie centrálnym mechanizmom. Účinok ondansetrónu na nevoľnosť a vracanie indukované cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou je preto pravdepodobne sprostredkovaný kompetitívnym 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.

Farmakodynamické účinky

Ondansetrón nemení plazmatické koncentrácie prolaktínu.

Predĺženie QT intervalu

Účinok ondansetrónu na QT interval bol vyhodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom) kontrolovanej skríženej štúdiu 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 štúdiu neboli žiadne merania QTcF väčšie ako 480 ms a žiadne predĺženie QTcF nebolo väčšie než 60 ms. Neboli pozorované žiadne významné zmeny v nameraných elektrokardiografických PR alebo QRS intervaloch.

Klinická účinnosť

Pediatrická populácia

Nevoľnosť a vracanie spôsobené chemoterapiou

Účinnosť ondansetrónu na zvládnutie vracania a nevoľnosti vyvolaných 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 a ondansetrón v dávke 4 mg perorálne po 8 až 12 hodinách alebo ondansetrón v dávke 0,45 mg/kg intravenózne a placebo perorálne po 8-12 hodinách. Po skončení chemoterapie bola obom skupinám podaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme roztoku dvakrát denne počas troch dní. Úplná kontrola vracania počas najkritickejšieho dňa chemoterapie bola 49 % (v režime 5 mg/m² intravenózne a 4 mg ondansetrónu perorálne) a 41 % (v režime 0,45 mg/kg intravenózne a placebo perorálne).

Dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrované klinické skúšanie (S3AB4003) u 438 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov preukázalo kompletne potlačenie vracania v najkritickejšom dni chemoterapie u: 73 % pacientov, ktorým bol ondansetrón podávaný intravenózne v dávke 5 mg/m² spolu s 2 až 4 mg dexametazónu perorálne; 71 % pacientov, ktorým bol v dňoch chemoterapie podávaný ondansetrón vo forme roztoku v dávke 8 mg spolu s 2 až 4 mg dexametazónu perorálne. Po chemoterapii bola obidvom skupinám podávaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme roztoku dvakrát denne počas dvoch dní. Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nepozorovali rozdiely v celkovom výskyte alebo povahe nežiaducich účinkov.

Účinnosť ondansetrónu u 75 detí vo veku 6 až 48 mesiacov sa skúmala v otvorenej, nekomparatívnej klinickej štúdiu s jednou skupinou (S3A40320). Všetky deti dostávali tri intravenózne dávky ondansetrónu (0,15 mg/kg telesnej hmotnosti každé) 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 štúdia s jednou skupinou (S3A239) u 28 detí skúmala účinnosť jednej intravenózne dávky ondansetrónu 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti, po ktorej nasledovali dve perorálne dávky 4 mg ondansetrónu u detí mladších ako 12 rokov a 8 mg ondansetrónu u detí starších ako 12 rokov. Úplná kontrola vracania sa dosiahla u 42 % pacientov.

Pooperačná nevoľnosť a vracanie

Účinnosť jednorazovej dávky ondansetrónu pri prevencii pooperačnej nevoľnosti a vracania sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u 670 detí vo veku od 1 do 24 mesiacov (vek po počatí ≥ 44 týždňov, hmotnosť ≥ 3 kg) (S3A40323). U zaradených jedincov sa plánovalo, že podstúpia elektívny chirurgický zákrok v celkovej anestézii a ich ASA status bol \leq III. Počas piatich minút po navodení anestézie bola podaná jednorazová dávka ondansetrónu 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti. Pomer jedincov, u ktorých sa vyskytla minimálne jedna epizóda vracania počas 24-hodinového sledovaného obdobia, bol vyšší u pacientov s placebom ako u tých, ktorí dostávali ondansetrón (28 % oproti 11 %, $p < 0,0001$).

Štyri dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie sa uskutočnili u 1 469 chlapcov a dievčat (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). Skúšaný liek sa podával 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 nižšie.

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

CR = žiadne epizódy vracania, potreby "záchranej" medikácie alebo ukončenia štúdie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti ondansetrónu zostávajú po opakovanom podávaní nezmenené.

Absorpcia

Maximálna plazmatická koncentrácia 30 ng/ml sa dosiahne približne počas 1,5 hodiny po perorálnom podaní dávky 8 mg. Po jednorazovom intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní 4 mg ondansetrónu je ekvivalentná plazmatická koncentrácia dosiahnutá počas 10 minút.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 140 litrov. 70-76 % ondansetrónu je viazané na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia a eliminácia

Ondansetrón sa zo systémového obehu odstraňuje predovšetkým pečenevým metabolizmom niekoľkými enzýmovými cestami. Neprítomnosť enzýmu CYP2D6 (debrisochinový polymorfizmus) nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku ondansetrónu. Menej ako 5 % absorbovanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme do moču. Eliminčný polčas je približne 3 až 5 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

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 dojčiat a väčším distribučným objemom pre liečivá 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 klírensu a distribučného objemu ondansetrónu znížené v porovnaní s hodnotami u dospelých pacientov. Hodnoty obidvoch 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 pacientami s nádorom, s pacientami s chirurgickým zákrokom a so zdravými dobrovoľníkmi) vo veku od 1 mesiaca do 44 rokov po intravenóznom podaní ondansetrónu. Na základe tejto analýzy bola systémová expozícia (AUC) ondansetrónu po perorálnom alebo intravenóznom podaní deťom a dospievajúcim porovnateľná so systémovou expozíciou u dospelých, s výnimkou dojčiat vo veku 1 až 4 mesiacov. Distribučný 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 vo veku 1 až 4 mesiace alebo išlo jednoducho o prirodzenú variabilitu v dôsledku nízkeho počtu jedincov v tejto vekovej skupine v štúdiu. Keďže pacienti mladší ako 6 mesiacov môžu dostať iba jednorazovú dávku na pooperačnú nevoľnosť a vracanie, 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 prekryvaniu vo farmakokinetických parametroch medzi mladšími pacientmi (<65 rokov veku) a staršími pacientmi (≥65 rokov veku). Neboli zistené žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti pozorovanej u mladších a starších pacientov s rakovinou zaradených do klinických skúšaní nevoľnosti a vracania spôsobených chemoterapiou, ktoré by podporili iné odporúčania pre dávkovanie 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 intravenózne dávkovanie (pozri časť 4.2 Starší pacienti (≥65 rokov)).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou 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). Štúdia u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí si vyžadovali pravidelnú hemodialýzu (sledovanie v období medzi dialýzami), ukázala, že sa farmakokinetika ondansetrónu po intravenóznom podaní v podstate nezmenila.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažným poškodením pečene je systémový klírens ondansetrónu výrazne znížený, polčas eliminácie je predĺžený (15 až 32 hodín) a biologická dostupnosť po perorálnom podaní vďaka zníženiu metabolizmu dosahuje takmer 100 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Štúdie reprodukčnej toxicity

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne škodlivé účinky na plod, ak sa ondansetrón podával počas obdobia organogenézy približne 6-krát, respektíve 24-krát, v maximálnej odporúčanej perorálnej dávke pre človeka 24 mg/deň, na základe veľkosti povrchu tela.

V štúdiách embryu-fetálneho vývoja na potkanoch a králikoch, dostávali gravidné samice v priebehu organogenézy perorálne dávky ondansetrónu až do 15 mg/kg/deň, respektíve 30 mg/kg/deň. S výnimkou ľahkého poklesu prírastku telesnej hmotnosti u králičích samíc neboli pozorované žiadne významné účinky ondansetrónu na samice alebo na vývoj potomkov. Pri dávkach 15 mg/kg/deň u potkanov a 30 mg/kg/deň u králikov bola dávka ondansetrónu podaná samiciam približne 6- a 24-krát vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka pre perorálne podanie u ľudí 24 mg/deň, prepočítané na veľkosť povrchu tela.

V štúdiách prenatálnej a postnatálnej vývojovej toxicity dostávali gravidné samice potkanov perorálne dávky ondansetrónu 15 mg/kg/deň od 17. dňa gravidity až do vrhu na 21. deň. S výnimkou ľahkého poklesu prírastku telesnej hmotnosti u samíc potkanov neboli pozorované žiadne toxické účinky ondansetrónu na gravidné samice potkanov alebo na prenatálny alebo postnatálny vývoj potomkov, vrátane reprodukčných ukazovateľov generácie F1. V dávkach 15 mg/kg/deň bola dávka ondansetrónu podaná gravidným samiciam približne 24-krát vyššia ako maximálna odporúčaná dávka pre perorálne podanie u ľudí 24 mg/deň, prepočítané na veľkosť povrchu tela.

Ondansetrón a jeho metabolity sa hromadia v mlieku potkanov, pomer mlieko/plazma bol 5,2:1. Štúdia klonovaných ľudských srdcových iónových kanálov ukázala, že ondansetrón má potenciál ovplyvniť repolarizáciu srdca blokadou hERG draslíkových kanálov v klinicky relevantných koncentráciách. Klinicky boli hlásené prechodné zmeny EKG (pozri časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
monohydrát kyseliny citrónovej
dihydrát citrónanu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Ondansetron Kalceks injekčný/infúzny roztok sa nesmie podávať tou istou injekčnou striekačkou alebo infúznou súpravou ako ďalšie lieky.

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení ampulky

Po otvorení ampulky musí byť liek použitý okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 7 dní pri 25 °C a pri 2-8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ. Liek sa môže uchovávať pri teplote 2-8 °C, nie dlhšie ako 24 hodín, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Ampulky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml alebo 4 ml roztoku v ampulkách z číreho skla s vyznačením miesta zlomu. Ampulky sú uložené vo vložke. Vložka je vložená krabičky.

Veľkosti balenia:

5, 10 alebo 25 ampuliek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím sa má liek vizuálne skontrolovať. Liek sa nemá používať, ak sú viditeľné prejavy poškodenia (napr. častice alebo zmena farby).

Liek sa má použiť okamžite po otvorení ampulky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Ondansetron Kalceks sa nemá sterilizovať v autokláve.

Liek sa môže riediť s nasledujúcimi intravenóznymi infúznymi roztokmi:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- roztok manitolu 100 mg/ml (10 %);
- Ringerov roztok;
- roztok chloridu draselného 3 mg/ml (0,3 %) a chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- roztok chloridu draselného 3 mg/ml (0,3 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %);
- Ringerov roztok s mliečnanom.

Bolo preukázané, že po zriedení vyššie uvedenými infúznymi roztokmi je Ondansetron Kalceks kompatibilný s polypropylénovými (PP) injekčnými striekačkami, fľašami zo skla typu I, polyetylénovými (PE), polyvinylchloridovými (PVC) a etylvinylacetátovými (EVA) infúznymi vakmi a PVC a PE hadičkami. Nezriedený Ondansetron Kalceks injekčný/infúzny roztok je kompatibilný s PP injekčnými striekačkami.

Kompatibilita s inými liekmi

Ondansetron sa môže podávať intravenóznou infúziou (rýchlosťou 1 mg/hodinu). Nasledujúce lieky možno podávať do miesta Y infúznej súpravy s ondansetronom, čím sa dosiahne koncentrácia ondansetronu v rozmedzí 16 až 160 mikrogramov/ml (napr. 8 mg/500 ml a 8 mg/50 ml) (pozri časť 4.2).

- Cisplatina

- 5-fluóruracil
- Karboplatina
- Etopozid
- Ceftazidím
- Cyklofosfamid
- Doxorubicín
- Dexametazón

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

20/0306/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022