

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml
Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml infúzny roztok
1 ml infúzneho roztoku obsahuje 0,08 mg ondansetrónu (ako dihydrát ondansetrónium-chloridu).
Jedna fľaša s 50 ml obsahuje 4 mg ondansetrónu.
Jedna fľaša so 100 ml obsahuje 8 mg ondansetrónu.

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml infúzny roztok
1 ml infúzneho roztoku obsahuje 0,16 mg ondansetrónu (ako dihydrát ondansetrónium-chloridu).
Jedna fľaša s 50 ml obsahuje 8 mg ondansetrónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,57 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný roztok v podstate bez prítomnosti častíc.

pH: 3,3 – 4,0

Osmolarita: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí:

Ondansetron Kabi je indikovaný na kontrolu nevoľnosti a vracania vyvolaných cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou.

Ondansetron Kabi je tiež indikovaný na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania (post-operative nausea and vomiting, PONV).

Pediatrická populácia:

Ondansetron Kabi je indikovaný na kontrolu nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) u detí vo veku ≥ 6 mesiacov a na prevenciu a liečbu PONV u detí vo veku ≥ 1 mesiac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na intravenóznou infúziu.

Dávkovanie

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

Dospelí

Emetogénny potenciál liečby rakoviny sa líši v závislosti od použitých dávok a kombinácií režimov chemoterapie a rádioterapie. Spôsob podávania a dávka lieku Ondansetron Kabi majú byť stanovené flexibilne v rozsahu 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 dávka ondansetrónu je 8 mg, podaná ako intravenózna infúzia počas 15 minút 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 alebo rektálnom podávaní, pozri súhrn charakteristických vlastností (SPC) ondansetrónu vo forme tabliet a čapíkov.

Vysoko emetogénna chemoterapia, napr. vysokodávková liečba cisplatinou

Ondansetron Kabi sa môže podať ako jednorazová 8 mg intravenózna infúzia počas 15 minút bezprostredne pred chemoterapiou. Dávky vyššie ako 8 mg a maximálne až do 16 mg ondansetrónu sa majú infúzne podať v priebehu času nie kratšieho ako 15 minút. Jednorazová dávka vyššia ako 16 mg sa nesmie podávať pre zvýšené riziko predĺženia QT intervalu závislé od dávky (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Na kontrolu vysoko emetogénnej chemoterapie sa môže podať dávka 8 mg vo forme intravenóznej infúzie počas 15 minút bezprostredne pred chemoterapiou nasledovaná dvoma ďalšími 8 mg intravenóznymi dávkami so štvorhodinovým odstupom alebo nepretržitou infúziou 1 mg/hodina počas až 24 hodín.

Účinnosť lieku Ondansetron Kabi pri vysoko emetogénnej chemoterapii je možné zvýšiť podaním jednorazovej intravenóznej dávky 20 mg disodnej soli dexametazón-fosfátu pred chemoterapiou.

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

Pre informácie o perorálnom alebo rektálnom podávaní, pozri SPC ondansetrónu vo forme tabliet a čapíkov.

Pediatrická populácia

CINV u detí vo veku ≥ 6 mesiacov a dospelých

Dávku pre CINV možno vypočítať na základe plochy povrchu tela (body surface area, BSA) alebo telesnej hmotnosti – pozri nižšie. V pediatrických klinických štúdiách sa ondansetrón podával vo forme intravenóznej infúzie zriedenej v 25 až 50 ml fyziologického roztoku alebo inom kompatibilnom infúznom roztoku a podával sa v priebehu času nie kratšieho ako 15 minút.

Vzhľadom na to, že tento liek je už zriedený a predstavuje liekovú formu ondansetrónu pripravenú na použitie, nie je potrebné žiadne ďalšie riedenie.

Dávkovanie založené na telesnej hmotnosti vedie k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkovaním založeným na BSA (pozri časť 4.4).

Ondansetron Kabi sa má podať intravenóznou infúziou v priebehu času nie kratšieho ako 15 minút.

K dispozícii nie sú žiadne údaje z kontrolovaných klinických skúšaní u detí o použití ondansetronu na prevenciu oneskorenej alebo dlhotrvajúcej nevoľnosti a vracania vyvolaných chemoterapiou.

K dispozícii nie sú žiadne údaje z kontrolovaných klinických skúšaní o použití ondansetronu pri nevoľnosti a vracaní vyvolaných 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.

S perorálnym dávkovaním je možné začať po 12 hodinách a je možné v ňom pokračovať počas až 5 dní. Pozri tabuľku 1 nižšie.

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

Tabuľka 1: Dávkovanie založené na BSA pri nevoľnosti a vracaní vyvolaných chemoterapiou – deti vo veku ≥ 6 mesiacov a dospelivajúci^a

Plocha povrchu tela	1. deň ^{b,c}	2. – 6. deň ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg vo forme sirupu po 12 hodinách	2 mg vo forme sirupu každých 12 hodín
≥ 0,6 m ² až ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg vo forme sirupu alebo tablety po 12 hodinách	4 mg vo forme sirupu alebo tablety každých 12 hodín
> 1,2 m ²	5 mg/m ² alebo 8 mg i.v. plus 8 mg vo forme sirupu alebo tablety po 12 hodinách	8 mg vo forme sirupu alebo tablety 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:

Dávkovanie založené na telesnej hmotnosti vedie k vyšším celkovým denným dávkam v porovnaní s dávkovaním založeným na 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 je možné podať v 4-hodinových intervaloch. Celková dávka počas 24 hodín (podávaná v rozdelených dávkach) nesmie prekročiť dávku pre dospelých, ktorá predstavuje 32 mg.

S perorálnym dávkovaním je možné začať po 12 hodinách a je možné v ňom pokračovať počas až 5 dní. Pozri tabuľku 2 nižšie.

Tabuľka 2: Dávkovanie založené na telesnej hmotnosti pri nevoľnosti a vracaní vyvolaných chemoterapiou – deti vo veku ≥ 6 mesiacov a dospelivajúci^a

Hmotnosť	1. deň ^{b,c}	2. – 6. deň ^c
≤ 10 kg	Až do 3 dávok po 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	2 mg vo forme sirupu každých 12 hodín
> 10 kg	Až do 3 dávok po 0,15 mg/kg i.v. každé 4 hodiny	4 mg vo forme sirupu alebo tablety 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.

Staršie osoby

Všetky intravenózne dávky sa majú podať v priebehu času nie kratšieho ako 15 minút.

U pacientov vo veku 65 až 74 rokov je režim dávkovania rovnaký ako u dospelých.

U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších nemá začiatočná intravenózna dávka lieku Ondansetron Kabi prekročiť 8 mg.

Po začiatočnej dávke 8 mg môžu s najmenej štvorhodinovým odstupom nasledovať ďalšie dve 8 mg intravenózne dávky (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou sparteínového/debrizochínového metabolizmu

Eliminačný polčas ondansetrónu sa nemení u osôb s poruchou sparteínového a deprizochínového metabolizmu. V dôsledku toho opakované podávanie u týchto pacientov vedie k rovnakým hladinám expozície liečivu ako sú hladiny u celkovej populácie. Nie sú potrebné žiadne úpravy dennej dávky alebo frekvencie dávkovania.

Pooperačná nevoľnosť a vracanie (PONV)

Dospelí:

Prevenia PONV

Odporúčaná dávka lieku Ondansetron Kabi na prevenciu pooperačnej nevoľnosti a vracania je jednorazová dávka 4 mg podaná pri navodení anestézie.

Liečba preukázanej PONV

Na liečbu preukázanej PONV sa odporúča jednorazová dávka 4 mg.

Pediatrická populácia:

Pooperačná nevoľnosť a vracanie u detí vo veku ≥ 1 mesiac a dospievajúcich

Na prevenciu PONV u pediatrických pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok v celkovej anestézii sa môže podať jednorazová dávka lieku Ondansetron Kabi v množstve 0,1 mg/kg až do maximálnej dávky 4 mg pred navodením anestézie, počas neho alebo po ňom.

Na liečbu PONV po chirurgickom zákroku u pediatrických pacientov, ktorí podstúpili chirurgický zákrok v celkovej anestézii, sa môže podať jednorazová dávka lieku Ondansetron Kabi v množstve 0,1 mg/kg až do maximálnej dávky 4 mg.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití ondansetrónu na liečbu pooperačného vracania u detí vo veku do 2 rokov.

Staršie osoby

Skúsenosti s používaním lieku Ondansetron Kabi na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania (PONV) u starších osôb sú obmedzené, ondansetrón je však dobre znášaný u pacientov starších ako 65 rokov podstupujúcich chemoterapiu.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klírens ondansetrónu je významne znížený a sérový polčas významne predĺžený u osôb 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/debrizochínového metabolizmu

Eliminačný polčas ondansetrónu sa nemení u osôb s poruchou sparteínového a deprizochínového metabolizmu. V dôsledku toho opakované podávanie u týchto pacientov vedie k rovnakým hladinám expozície liečivu ako sú hladiny u celkovej populácie. Nie sú potrebné žiadne úpravy dennej dávky alebo frekvencie dávkovania.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné použitie s apomorfinom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, u ktorých sa zistila precitlivosť na iné selektívne antagonisty 5-HT₃ receptorov, sa hlásili reakcie z precitlivosti.

Respiračné udalosti sa majú liečiť symptomaticky a lekári im majú venovať osobitnú pozornosť ako predzvesti 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. 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, kongestívnym zlyhaním srdca, bradyarytmiami alebo u pacientov, ktorí užívajú iné lieky spôsobujúce predĺženie QT intervalu alebo abnormality elektrolytov.

U pacientov liečených ondansetrónom sa hlásili prípady ischémie myokardu. U niektorých pacientov, najmä v prípade intravenózneho podania, sa príznaky objavili ihneď po podaní ondansetrónu. Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy 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 sérotonergické lieky (vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI)). Ak je z klinického hľadiska potrebná súbežná liečba ondansetrónom a inými sérotonergickými liekmi, odporúča sa náležité sledovanie pacienta.

Je známe, že ondansetrón predlžuje čas prechodu hrubým črevom, preto pacienti s prejavmi

subakútnej črevnej obštrukcie majú byť po jeho podaní sledovaní.

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

Sodík

Tento liek obsahuje 357 mg sodíka na 100 ml fľašu, čo zodpovedá 17,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 178,5 mg sodíka na 50 ml fľašu, čo zodpovedá 8,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pediatrická populácia:

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

CINV

Pri výpočte dávky na základe mg/kg a podávaní troch dávok v 4-hodinových 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 neskúmala v klinických skúšaníach. Krížové porovnanie skúšaní naznačuje podobnú účinnosť oboch režimov (pozri časť 5.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedokázalo sa, že ondansetrón indukuje alebo inhibuje metabolizmus iných liečiv často podávaných súbežne s ondansetrónom. Špecifické štúdie preukázali, že pri podávaní ondansetrónu s alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lidokaínom, tiopentalom alebo propofolom nedochádza k žiadnym interakciám.

Ondansetrón sa metabolizuje prostredníctvom viacerých pečeňových enzýmov cytochrómu P450: CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Vzhľadom na existenciu viacerých metabolických enzýmov schopných metabolizovať ondansetrón je inhibícia alebo znížená aktivita jedného enzýmu (napr. pri genetickej deficiencii enzýmu CYP2D6) normálne kompenzovaná inými enzýmami a spôsobuje iba malú alebo nespôsobuje žiadnu významnú zmenu celkového klirensu ondansetrónu alebo požiadaviek na dávkovanie.

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 viesť k ďalšiemu predĺženiu QT intervalu. Súbežné použitie ondansetrónu a kardiotoxických liečiv (napr. antracyklíny (ako sú doxorubicín, daunorubicín) alebo trastuzumab), antibiotík (ako je erytromycín), antimykotík (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 apomorfíniom-chloridom, 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 gravidít sa používanie ondansetrónu počas prvého trimestra spájalo so zvýšeným rizikom orálneho rázštepú [3 dodatočné 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 z hľadiska reprodukčnej toxicity.

Ondansetrón sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity.

Dojčenie

Testy preukázali, že ondansetrón prechádza do mlieka dojčiacich zvierat. Preto sa odporúča, aby matky užívajúce ondansetrón nedoždčili svoje deti.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch ondansetrónu na plodnosť u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ondansetrón Kabi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V psychomotorických testoch ondansetrón neovplyvňuje výkonnosť ani nespôsobuje sedáciu.

Vzhľadom na farmakológiu ondansetrónu sa nepredpokladajú žiadne nepriaznivé účinky na tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti 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 (z dostupných údajov). Veľmi časté, časté a menej časté udalosti boli všeobecne stanovené z údajov z klinických skúšaní. Bol zohľadnený ich výskyt pri placebe. Zriedkavé a veľmi zriedkavé udalosti boli všeobecne stanovené zo spontánnych údajov po uvedení lieku na trh.

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

Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme
Poruchy imunitného systému					
			okamžité reakcie z precitlivosti, niekedy závažné, vrátane anafylaxie ¹		
Poruchy nervového systému					
bolesť hlavy		záchvaty, poruchy pohybu (vrátane extrapyramidových reakcií, ako sú dystonické reakcie, okulogyrická kríza a dyskinéza) ²	závrat počas rýchleho i.v. podávania		
Poruchy oka					
			prechodné poruchy videnia (napr. rozmazané videnie) najmä počas i.v. podávania	prechodná slepota najmä počas i.v. podávania ³	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
		arytmie, bolesť v hrudníku s depresiou ST segmentu alebo bez nej, bradykardia	predĺženie QTc intervalu (vrátane <i>torsade de pointes</i>)		ischémia myokardu (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev					
	pocit tepla alebo návaly horúčavy	hypotenzia			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					
		štikútanie			
Poruchy gastrointestinálneho traktu					
	zápcha				
Poruchy pečene a žlčových ciest					
		asymptomatické zvýšenie hodnôt pečeňových funkčných testov ⁴			

Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
				toxická kožná erupcia (vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
	lokálne reakcie v mieste i.v. 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 iných selektívnych antagonistov 5-HT ₃ receptorov. ² Pozorované bez definitívnych dôkazov o pretrvávajúcich klinických následkoch. ³ Väčšina hlásených prípadov slepoty ustúpila v priebehu 20 minút. Väčšina pacientov používala chemoterapeutiká, ktoré zahŕňali cisplatinu. Niektoré prípady prechodnej slepoty sa hlásili ako kortikálneho pôvodu. ⁴ Tieto udalosti sa pozorovali zvyčajne u pacientov podstupujúcich chemoterapiu 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 iba 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 pediatrické prípady zhodné so sérotonínovým syndrómom.

Liečba

Špecifické antidotum pre ondansetrón neexistuje, preto je v prípadoch podozrenia na predávkovanie potrebné podať symptomatickú a podpornú liečbu.

Použitie ipekakuány (uragoga pravá, *Uragoga ipecacuanha*) na liečbu predávkovania ondansetrónom

sa neodporúča, pretože vzhľadom na antiemetický účinok samotného ondansetrónu je odpoveď u pacientov nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, 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 dne štvrtej mozgovej komory, a týmto spôsobom môže tiež dochádzať k vyvolaniu vracania centrálnym mechanizmom. Účinok ondansetrónu v kontrole nevoľnosti a vracania vyvolaných 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 cytotoxicky navodenej nevoľnosti a vracania.

Ondansetrón nemení plazmatické koncentrácie prolaktínu.

Úloha ondansetrónu pri vracaní vyvolanom opiátmi sa doposiaľ nezistila.

Predĺženie QT intervalu

Účinok ondansetrónu na QTc interval sa hodnotil 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 15 minút. Pri najvyššej testovanej dávke 32 mg bol maximálny priemerný (horná hranica 90 % IS) rozdiel v QTcF oproti placebo po korekcii vzhľadom na východiskové hodnoty 19,6 (21,5) ms. Pri nižšej testovanej dávke 8 mg bol maximálny priemerný (horná hranica 90 % IS) rozdiel v QTcF oproti placebo po korekcii vzhľadom na východiskové hodnoty 5,8 (7,8) ms. V tejto štúdiu 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 v kontrole vracania a nevoľnosti vyvolaných protinádorovou chemoterapiou sa hodnotila v dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní u 415 pacientov vo veku 1 až 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 3 dní. Úplná kontrola vracania počas najkritickejšieho dňa chemoterapie bola 49 % (pri režime 5 mg/m² intravenózne + 4 mg ondansetrónu perorálne) a 41 % (pri 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 3 dní. Medzi oboma liečebnými skupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely v celkovom výskyte a povahe nežiaducich udalostí.

Dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované skúšanie (S3AB4003) u 438 pacientov vo veku 1 až 17 rokov preukázalo úplnú kontrolu 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 sirupu v dávke 8 mg spolu s 2 až 4 mg dexametazónu perorálne.

Po chemoterapii bola obidvom skupinám podávaná dávka 4 mg ondansetrónu vo forme sirupu dvakrát denne počas 2 dní. Medzi oboma liečebnými skupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely v celkovom výskyte a povahe nežiaducich udalostí.

Účinnosť ondansetrónu u 75 detí vo veku 6 až 48 mesiacov sa skúmala v otvorenej, nekomparatívnej 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 štyroch a ôsmich hodinách od prvej dávky. Úplná kontrola vracania sa dosiahla u 56 % pacientov.

Ďalšia otvorená, nekomparatívna štúdia 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 ondansetrónu v prevencii pooperačnej nevoľnosti a vracania sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u 670 detí vo veku 1 až 24 mesiacov (vek od počatia ≥ 44 týždňov, hmotnosť ≥ 3 kg). U zaradených osôb sa plánovalo, že podstúpia elektívny chirurgický zákrok v celkovej anestézii a ich stav ASA bol ≤ III. V priebehu piatich minút po navodení anestézie sa podala jednorazová dávka 0,1 mg/kg ondansetrónu. Podiel osôb, u ktorých sa vyskytla minimálne jedna epizóda vracania počas 24-hodinového sledovaného obdobia (ITT), bol vyšší u pacientov užívajúcich placebo ako u tých, ktoré dostávali ondansetrón (28 % oproti 11 %, p < 0,0001).

Štyri dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie sa vykonali u 1 469 pacientov mužského a ženského pohlavia (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 viac 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 3.

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

Štúdia	Koncový ukazovateľ	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, záchranná liečba 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

4 mg intravenózna infúzia ondansetrónu podaná v priebehu 5 minút vedie k dosiahnutiu maximálnej plazmatickej koncentrácie približne 65 ng/ml.

Distribúcia

Distribúcia ondansetrónu po perorálnom, intramuskulárnom (i.m.) a intravenóznom (i.v.) podaní je podobná s distribučným objemom v rovnovážnom stave v hodnote približne 140 l. Po i.m. a i.v. podaní ondansetrónu sa dosiahne rovnaká systémová expozícia. Miera väzby ondansetrónu na proteíny nie je vysoká (70 – 76 %).

Biotransformácia

Ondansetrón sa zo systémového obehu odstraňuje predovšetkým pečňovým metabolizmom prostredníctvom niekoľkých enzýmových dráh. Absencia enzýmu CYP2D6 (debrizochínový 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 pri pohlaviach

Medzi pohlaviami sa preukázali rozdiely v distribúcii 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 biologický polčas hlásený v populácii pacientov vo veku 1 až 4 mesiacov bol 6,7 hodín v porovnaní s 2,9 hodinami hlásenými u pacientov vo veku 5 až 24 mesiacov a vo veku 3 až 12 rokov. Rozdiely vo farmakokinetických parametroch v populácii pacientov vo veku 1 až 4 mesiacov je možné čiastočne vysvetliť vyšším percentuálnym podielom celkového obsahu vody v tele u novorodencov a dojčiat a väčším distribučným objemom 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 klírnsu 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 k hodnotám u mladých dospelých. Po normalizácii hodnôt klírnsu a distribučného objemu podľa telesnej hmotnosti boli hodnoty týchto parametrov medzi jednotlivými populáciami rozdielných vekových skupín podobné. Použitie dávkovania založeného na telesnej hmotnosti kompenzuje zmeny súvisiace s vekom a je účinné pri normalizácii systémovej expozície u pediatrických pacientov.

Populačná farmakokinetická analýza sa vykonala u 428 osôb (pacienti s nádorom, pacienti podstupujúci chirurgický zákrok a zdraví dobrovoľníci) vo veku 1 mesiac až 44 rokov po intravenóznom podaní ondansetrónu. Na základe tejto analýzy bola systémová expozícia (AUC) ondansetrónu po perorálnom alebo i.v. podaní deťom a dospievajúcim porovnateľná so systémovou 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. Je ťažké usúdiť, či ďalšie zníženie klírnsu súviselo s vekom dojčiat 1 až 4 mesiace alebo išlo jednoducho o prirodzenú variabilitu v dôsledku nízkeho počtu osôb 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.

Staršie osoby

Štúdie skorej fázy I u zdravých starších dobrovoľníkov preukázali mierny vekom podmienený pokles klírensu a zvýšenie biologického polčasu ondansetrónu. Avšak, široká interindividuálna variabilita viedla k značnému prekryvaniu vo farmakokinetických parametroch medzi mladšími (vo veku < 65 rokov) a staršími osobami (vo veku ≥ 65 rokov) a nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi mladšími a staršími pacientmi s rakovinou zaradenými do klinických skúšaní CINV na podporu odlišného odporúčaného dávkovania u starších osôb.

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s mladšími dospelými sa predpokladá väčší účinok na QTcF stanovené na základe modernejšieho modelovania plazmatických koncentrácií a expozície-odpovede na ondansetrón. Pre pacientov vo veku nad 65 rokov a nad 75 rokov sú pre i.v. dávkovanie poskytnuté špecifické informácie o dávkovaní (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 60 ml/min) dochádza po i.v. podaní ondansetrónu k zníženiu systémového klírensu aj distribučného objemu, čo vedie k miernemu, avšak klinicky nevýznamnému predĺženiu eliminačného polčasu (5,4 h). V štúdiu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí si vyžadovali pravidelnú hemodialýzu (sledovanie v období medzi dialýzami), sa preukázalo, že po i.v. podaní sa farmakokinetika ondansetrónu v zásade nezmenila.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je systémový klírens ondansetrónu výrazne znížený, čo vedie k predĺženému eliminačného polčasu (15 – 32 h).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdiu s klonovanými iónovými kanálmi ľudského srdca sa preukázalo, že ondansetrón má potenciál ovplyvňovať repolarizáciu srdca blokovaním hERG draslíkových kanálov pri klinicky relevantných koncentráciách. V dôkladnej štúdiu QT intervalu u dobrovoľníkov sa pozorovalo predĺženie QT intervalu závislé od dávky (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti – Predĺženie QT intervalu).

Reprodukčné toxikologické štúdie na potkanoch a králikoch neodhalili žiadne náznaky škodlivých účinkov na plod, keď sa ondansetrón podával počas organogenézy v dávke približne 6-násobku a 24-násobku, v uvedenom poradí, maximálnej odporúčanej perorálnej dávky u ľudí, ktorá predstavuje 24 mg/deň na základe plochy povrchu tela.

V štúdiách embryonálno-fetálneho vývinu na potkanoch a králikoch dostávali gravidné zvieratá perorálne dávky ondansetrónu až do 15 mg/kg/deň a 30 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, počas obdobia organogenézy. S výnimkou mierneho zníženia nárastu telesnej hmotnosti matiek u králikov sa nepozorovali žiadne významné účinky ondansetrónu na materské zvieratá alebo vývin potomstva. Pri dávkach 15 mg/kg/deň u potkanov a 30 mg/kg/deň u králikov dosahovala materská dávka približne 6- a 24-násobok, v uvedenom poradí, maximálnej odporúčanej perorálnej dávky u ľudí, ktorá predstavuje 24 mg/deň na základe plochy povrchu tela.

V štúdiu prenatalnej a postnatalnej vývinovej toxicity dostávali gravidné potkany perorálne dávky ondansetrónu až do 15 mg/kg/deň od 17. dňa gravidity až do 21. dňa od vrhu. S výnimkou mierneho zníženia nárastu telesnej hmotnosti matiek sa nepozorovali žiadne účinky na gravidné potkany a prenatalný a postnatalný vývin ich potomstva vrátane reprodukčného správania páriacej sa F1 generácie. Pri dávke 15 mg/kg/deň u potkanov dosahovala materská dávka približne 6-násobok maximálnej odporúčanej perorálnej dávky u ľudí, ktorá predstavuje 24 mg/deň na základe plochy povrchu tela.

Ondansetrón a jeho metabolity sa akumulujú v mlieku potkanov, pričom pomer jeho koncentrácie

v mlieku/plazme bol 5,2:1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
citrónan sodný
monohdrát kyseliny citrónovej
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené:
30 mesiacov

Po prvom otvorení:
Po prvom otvorení použite liek okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Fľaše uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LDPE fľaše uzavreté vrchnákom obsahujúcim gumený disk umožňujúci zavedenie ihly.

Jedna fľaša obsahuje:
Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 50 ml, 100 ml
Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Veľkosti balenia:
Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 1, 10, 20, 40
Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jednorazové použitie.

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

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Použiť sa majú iba číre, bezfarebné roztoky v podstate bez prítomnosti častíc.

Kompatibilita s inými liekmi: Nasledujúce liečivá sa môžu podávať súbežne s liekom Ondansetron

Kabi prostredníctvom Y-vstupu infúznej súpravy pre ondansetrón. Vo všeobecnosti sa kompatibilita preukázala až počas 1 hodiny, je však potrebné vziať do úvahy odporúčania uvedené výrobcami liečiv, ktoré sa majú podávať súbežne.

Cisplatina: Koncentrácie až do 0,48 mg/ml (napr. 240 mg v 500 ml).

5-fluóruracil: Koncentrácie až do 0,8 mg/ml (400 mg v 500 ml) podávané rýchlosťou minimálne 20 ml za hodinu (500 ml za 24 hodín). Vyššie koncentrácie 5-fluóruracilu môžu spôsobiť precipitáciu ondansetrónu. Infúzia 5-fluóruracilu môže obsahovať až do 0,045 % (w/v) chloridu horečnatého spolu s ďalšími pomocnými látkami, pri ktorých sa preukázala kompatibilita.

Karboplatina: Koncentrácie až do 10 mg/ml (napr. 1 000 mg v 100 ml).

Etopozid: Koncentrácie až do 0,25 mg/ml (napr. 250 mg v 1 l).

Ceftazidím: Kompatibilita sa preukázala pre 2 000 mg rekonštituovaných s 20 ml 0,9 % roztoku NaCl (100 mg/ml) a 2 000 mg rekonštituovaných s 10 ml vody na injekcie (200 mg/ml).

Cyklofosfamid: Kompatibilita sa preukázala pre 1 000 mg rekonštituovaných s 50 ml 0,9 % roztoku NaCl (20 mg/ml).

Doxorubicín: Koncentrácie až do 2 mg/ml (napr. 100 mg v 50 ml).

Dexametazón: Preukázala sa kompatibilita medzi disodnou soľou dexametazón-fosfátu v koncentráciách až do 4 mg/ml a ondansetrónom, čo podporuje podávanie týchto liečiv prostredníctvom tej istej infúznej súpravy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kroener-Strasse 1, 61352 Bad Homburg v.d.Höhe, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 20/0185/22-S

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 20/0186/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022