

## 1. IME ZDRAVILA

Zofran 2 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vodne raztopine vsebuje 2 mg ondansetrona (v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata).  
Ena ampula (2 ml) vsebuje 4 mg ondansetrona (v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata).  
Ena ampula (4 ml) vsebuje 8 mg ondansetrona (v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje je bistra, brezbarvna, sterilna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Odrasli:

Zdravilo Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje je indicirano za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča citotoksična kemoterapija ali radioterapija.

Zdravilo Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje je indicirano tudi za preprečevanje in zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja.

#### Pediatrična populacija:

Zdravilo Zofran je indicirano za obvladovanje s citotoksično kemoterapijo izzvane navzee in bruhanja pri otrocih, starih  $\geq 6$  mesecev, in za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih, starih  $\geq 1$  mesec.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zofran je na voljo v farmacevtskih oblikah za peroralno in parenteralno uporabo, kar omogoča fleksibilnost pri načinu dajanja in odmerjanju.

## NAVZEA IN BRUHANJE ZARADI KEMOTERAPIJE ALI RADIOTERAPIJE

### • Odrasli

Pri zdravljenju rakavih obolenj je pojavnost navzee in bruhanja odvisna od odmerkov in kombinacij uporabljenih kemoterapij in radioterapij. Način uporabe in odmerek zdravila Zofran mora biti prilagodljiv v območju 8-32 mg na dan in izbran kot je navedeno v nadaljevanju. Izbira načina uporabe in odmerek zdravila Zofran mora temeljiti na jakosti pričakovanega emetičnega dražljaja.

#### *Emetogena kemoterapija in radioterapija:*

Večini bolnikov, ki prejemajo emetogeno kemoterapijo in radioterapijo, lahko dajemo odmerek 8 mg zdravila Zofran v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularne injekcije, neposredno pred začetkom terapije, ki se nadaljuje s peroralnim odmerkom 8 mg na 12 ur.

Za preprečevanje pozne ali podaljšane emeze po prvih 24 urah, je treba nadaljevati s farmacevtskimi oblikami zdravila Zofran za peroralno uporabo, do 5 dni po zaključku terapije.

*Močno emetogena kemoterapija:*

Za bolnike, ki prejemajo močno emetogeno terapijo, npr. z velikimi odmerki cisplatina, lahko zdravilo Zofran dajemo peroralno, intravensko ali intramuskularno.

Pokazalo se je, da je zdravilo Zofran enako učinkovito prvih 24 ur po kemoterapiji, glede na način uporabe in odmerke, ki je prikazan v nadaljevanju:

- Enkratni odmerek 8 mg v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund), ali intramuskularne injekcije, neposredno pred začetkom terapije.
- Odmerek 8 mg v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularne injekcije, neposredno pred začetkom terapije, ki mu sledita dva dodatna odmerka po 8 mg v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund), ali intramuskularne injekcije, v razmiku 4 ure, ali kontinuirana infuzija v odmerku 1 mg/uro, ki traja do 24 ur.
- Največji začetni intravenski odmerek 16 mg razredčen v 50-100 ml natrijevega klorida ali druge kompatibilne tekočine za infundiranje (glejte poglavje 6.6), ki pa ga ne smemo infundirati hitreje kot v 15 minutah, neposredno pred začetkom terapije. Začetnemu odmerku zdravila Zofran, lahko sledita dva dodatna 8 mg odmerka v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund), ali intramuskularne injekcije, v razmiku 4 ure. Ne sme se uporabljati posameznega odmerka, večjega od 16 mg zaradi tveganja pojava odmerka odvisnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Pri močno emetogeni kemoterapiji lahko učinkovitost zdravila Zofran izboljšamo z dodatkom enkratnega intravenskega odmerka 20 mg natrijevega deksametazonfosfata, ki ga apliciramo pred začetkom kemoterapije.

Za preprečevanje pozne ali podaljšane emeze po prvih 24 urah, je treba nadaljevati s farmacevtskimi oblikami zdravila Zofran za peroralno uporabo, do 5 dni po zaključku terapije.

- **Pediatrična populacija**

- **S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje pri otrocih, starih  $\geq 6$  mesecev, in pri mladostnikih**

Odmerek za preprečevanje s kemoterapijo izzvane navzee in bruhanja je mogoče izračunati na podlagi telesne površine ali telesne mase - glejte spodaj. Celotni dnevni odmerki, izračunani na podlagi telesne mase, so večji kot izračunani na podlagi telesne površine (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Zofran injekcije je treba razredčiti v 5-odstotni raztopini glukoze, 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida ali drugi kompatibilni tekočini za infundiranje (glejte poglavje 6.6) in ga infundirati intravensko v ne manj kot 15 minutah.

O uporabi zdravila Zofran za preprečevanje pozne ali podaljšane s kemoterapijo izzvane navzee in bruhanja ni podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj. O uporabi zdravila Zofran za navzeo in bruhanje, izzvana z radioterapijo, pri otrocih ni podatkov iz kontroliranih kliničnih preskušanj.

***Odmerjanje glede na telesno površino:***

Zdravilo Zofran je treba uporabiti tik pred kemoterapijo v enem intravenskem odmerku 5 mg/m<sup>2</sup>.

Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

Peroralna uporaba se lahko začne 12 ur po intravenskem odmerku in jo je mogoče nadaljevati do 5 dni (preglednica 1).

Celotni odmerek v 24 urah (v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

*Preglednica 1: Odmerjanje pri kemoterapiji na podlagi telesne površine - otroci, stari  $\geq 6$  mesecev, in mladostniki*

<i>Telesna površina</i>	<i>1. dan<sup>(a,b)</sup></i>	<i>2. - 6. dan<sup>(b)</sup></i>
$< 0,6 \text{ m}^2$	<i>5 mg/m<sup>2</sup> i.v. plus 2 mg v sirupu* po 12 urah</i>	<i>2 mg v sirupu* vsakih 12 ur</i>
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	<i>5 mg/m<sup>2</sup> i.v. plus 4 mg v sirupu* ali tableti po 12 urah</i>	<i>4 mg v sirupu* ali tableti vsakih 12 ur</i>

*a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.*

*b Celotni odmerek v 24 urah ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.*

*\* Zdravilo Zofran sirup v RS nima dovoljenja za promet.*

### **Odmerjanje glede na telesno maso:**

Celotni dnevni odmerki, izračunani na podlagi telesne mase, so večji kot izračunani na podlagi telesne površine (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Zofran je treba uporabiti tik pred kemoterapijo v enem intravenskem odmerku 0,15 mg/kg. Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg. V razmiku 4 ur je mogoče uporabiti dva dodatna intravenska odmerka. Peroralna uporaba se lahko začne 12 ur po intravenskem odmerku in jo je mogoče nadaljevati do 5 dni (preglednica 2).

Celotni odmerek v 24 urah (v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

*Preglednica 2: Odmerjanje pri kemoterapiji na podlagi telesne mase - otroci, stari  $\geq 6$  mesecev, in mladostniki*

<i>Telesna masa</i>	<i>1. dan<sup>(a,b)</sup></i>	<i>2. - 6. dan<sup>(b)</sup></i>
$\leq 10 \text{ kg}$	<i>Do 3 odmerke po 0,15 mg/kg IV vsake 4 ure</i>	<i>2 mg v sirupu* vsakih 12 ur</i>
$> 10 \text{ kg}$	<i>Do 3 odmerke po 0,15 mg/kg IV vsake 4 ure</i>	<i>4 mg v sirupu* ali v tableti vsakih 12 ur</i>

*a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.*

*b Celotni odmerek v 24 urah ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.*

*\* Zdravilo Zofran sirup v RS nima dovoljenja za promet.*

### • **Starostniki**

**Pri bolnikih starih 65 do 74 let** lahko sledimo odmerjanju za odrasle. Vse intravenske odmerke je treba razredčiti v 50-100 ml natrijevega klorida ali druge kompatibilne tekočine za infundiranje (glejte poglavje 6.6) in infundirati 15 minut.

**Pri bolnikih starih 75 let ali več**, začetni intravenski odmerek zdravila Zofran ne sme preseči 8 mg. Vse intravenske odmerke je treba razredčiti v 50-100 ml natrijevega klorida ali druge kompatibilne tekočine za infundiranje (glejte poglavje 6.6) in infundirati 15 minut. Začetnemu odmerku 8 mg, lahko sledita dva dodatna odmerka po 8 mg, ki sta infundirana 15 minut, v razmiku vsaj 4 ur (glejte poglavje 5.2).

### • **Bolniki z okvaro ledvic**

Prilagajanje dnevnih odmerkov, pogostnosti odmerjanja ali načina dajanja zdravila ni potrebno.

- **Bolniki z okvaro jeter**

Pri osebah z zmerno ali hudo okvaro jetrnega delovanja je očistek zdravila Zofran pomembno zmanjšan, serumska razpolovna doba pa pomembno podaljšana. Pri tovrstnih bolnikih skupni dnevni odmerek farmacevtskih oblik za parenteralno ali peroralno uporabo ne sme preseči 8 mg.

- **Bolniki z zmanjšano presnovo sparteina/debrizokina**

Pri bolnikih z zmanjšano presnovo sparteina in debrizokina eliminacijska razpolovna doba ondansetrona ni spremenjena, zato se izpostavljenost zdravilu pri ponavljajočih se odmerkih ne razlikuje od izpostavljenosti pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

## **POOPERACIJSKA NAVZEA IN BRUHANJE**

- **Odrasli**

Za preprečevanje pooperacijske navzee in bruhanja lahko dajemo zdravilo Zofran peroralno ali v obliki intravenske ali intramuskularne injekcije.

Zdravilo Zofran se daje kot enkratni 4 mg odmerek v obliki intramuskularne ali počasne intravenske injekcije, ki jo bolnik prejme ob uvodu v anestezijo.

Za zdravljenje dokazane pooperacijske navzee in bruhanja priporočamo enkratni 4 mg odmerek, ki ga bolnik prejme v obliki intramuskularne ali počasne intravenske injekcije.

- **Pediatrična populacija**

### **Pooperacijska navzea in bruhanje pri otrocih, starih $\geq 1$ mesec, in pri mladostnikih**

Za preprečevanje pooperacijske navzee in bruhanja pri otrocih s kirurškim posegom v splošni anesteziji lahko posamezen odmerek zdravila Zofran apliciramo v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) v odmerku 0,1 mg/kg do največ 4 mg in sicer pred, ob ali po uvodu v anestezijo.

Za zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja pri otrocih s kirurškim posegom v splošni anesteziji lahko posamezen odmerek zdravila Zofran apliciramo po operaciji v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) v odmerku 0,1 mg/kg do največ 4 mg.

Za uporabo zdravila Zofran za zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja pri otrocih mlajših od dveh let ni na voljo nobenih podatkov.

- **Starostniki**

Do sedaj imamo malo izkušenj z uporabo zdravila Zofran za preprečevanje in zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja pri starostnikih.

- **Bolniki z okvaro ledvic**

Prilagajanje dnevnih odmerkov, pogostnosti odmerjanja ali načina dajanja zdravila ni potrebno.

- **Bolniki z okvaro jeter**

Pri osebah z zmerno ali hudo okvaro jetrnega delovanja je očistek ondansetrona pomembno zmanjšan, serumska razpolovna doba pa pomembno podaljšana. Pri tovrstnih bolnikih skupni dnevni odmerek farmacevtskih oblik za parenteralno ali peroralno uporabo ne sme preseči 8 mg.

- **Bolniki z zmanjšano presnovo sparteina/debrizokina**

Pri bolnikih z zmanjšano presnovo sparteina in debrizokina eliminacijska razpolovna doba ondansetrona ni spremenjena, zato se izpostavljenost zdravilu pri ponavljajočih se odmerkih ne razlikuje od izpostavljenosti pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, preobčutljivih za druge selektivne antagoniste 5-HT<sub>3</sub> receptorjev so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij.

Respiratorne dogodke je treba zdraviti simptomatsko. Zdravniki morajo biti nanje posebno pozorni in jih morajo obravnavati kot predhodnike preobčutljivostnih reakcij.

Ondansetron povzroči od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so med obdobjem trženja pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, zabeležili primere *torsade de pointes*. Ondansetrona ne uporabljajte pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega intervala QT. Ondansetron je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so kdaj imeli podaljšanje QTc ali se jim takšno podaljšanje lahko pojavi; med takšne spadajo bolniki z motnjami elektrolitov, kongestivnim srčnim popuščanjem, bradikardnimi motnjami srčnega ritma ter uporabniki drugih zdravil, ki povzročajo podaljšanje QT ali motnje elektrolitov.

Pred uporabo ondansetrona je treba odpraviti hipokaliemijo in hipomagneziemijo.

V obdobju trženja zdravila so bili opisani primeri bolnikov s serotoninimskim sindromom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI)) (glejte poglavje 4.5). Če je klinično utemeljeno sočasno zdravljenje z ondansetronom in drugimi serotonergičnimi zdravili, je bolnika priporočljivo ustrezno opazovati.

Znano je, da ondansetron upočasni peristaltiko debelega črevesa, zato moramo bolnike s simptomi subakutne črevesne zapore po dajanju zdravila Zofran nadzorovati.

Pri bolnikih z adenotonzilarno operacijo lahko uporaba ondansetrona za preprečitev navzee in bruhanja prikrije okultno krvavitev. Zato je treba takšne bolnike po uporabi ondansetrona skrbno spremljati.

Zdravilo vsebuje natrij.

1 ml raztopine vsebuje 3,59 mg natrija oz. 14,4 mg natrija (manj kot 1 mmol) na odmerek (8 mg), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pri močno emetogeni kemoterapiji, npr. z velikimi odmerki cisplatina, je možen višji odmerek (do 16 mg), kar pomeni, da zdravilo lahko vsebuje do 28,8 mg natrija (več kot 1 mmol) na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### ***Pediatrična populacija***

Pediatrične bolnike, ki dobivajo ondansetron skupaj s hepatotoksičnimi kemoterapevtiki, je treba natančno kontrolirati glede okvarjenega delovanja jeter.

### *S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje*

Če je odmerek izračunan na podlagi mg/kg telesne mase in uporabljen v treh odmerkih v 4-urnih presledkih, bo celotni dnevni odmerek večji, kot če je uporabljen en sam odmerek 5 mg/m<sup>2</sup>, ki mu sledi peroralen odmerek. Primerjalna učinkovitost teh dveh odmernih shem ni raziskana v kliničnih preskušanjih. Primerjava med preskušnji nakazuje podobno učinkovitost obeh shem (glejte poglavje 5.1).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ni dokazov, da ondansetron bodisi inducira bodisi zavira presnovo drugih zdravil, ki jih pogosto uporabljamo sočasno skupaj z njim. S posebnimi študijami so dokazali, da pri sočasnem dajanju ondansetrona in alkohola, temazepama, furosevida, alfentanila, tramadola, morfina, lignokaina, tiopental ali propofola ne prihaja do interakcij.

Ondansetron se presnavlja v jetrih s pomočjo številnih encimov citokroma P-450, npr. CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2. Ker se ondansetron lahko presnavlja s številnimi presnovnimi encimi, se inhibicija ali zmanjšana aktivnost enega encima (npr. genetsko pomanjkanje encima CYP2D6) običajno kompenzira z drugimi encimi, kar ima za posledico majhno oziroma nesignifikantno spremembo celokupnega očistka ondansetrona in ne zahteva prilagajanja potrebnega odmerka.

Uporaba zdravila Zofran skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, lahko povzroči dodatno podaljšanje intervala QT. Sočasna uporaba zdravila Zofran s kardiotsičnimi zdravili (npr. antraciklini kot npr. doksorubicin, daunorubicin ali trastuzimab), antibiotiki (kot npr. eritromicin ali ketokonazol), antiaritmiki (kot npr. amiodaron) in blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (kot npr. atenolol ali timolol) lahko poveča tveganje za nastanek motenj srčnega ritma (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so bili opisani primeri bolnikov s serotoninim sindromom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI)) (glejte poglavje 4.4.).

### **Apomorfin**

Na podlagi poročil o globoki hipotenziji in izgubi zavesti, ko so dajali ondansetron z apomorfinijevim kloridom, je sočasna uporaba z apomorfinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **Fenitoin, karbamazepin in rifampicin**

Pri bolnikih, ki so se zdravili z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom ali rifampicinom), se je očistek peroralno danega ondansetrona povečal, koncentracije ondansetrona v krvi pa zmanjšale.

### **Tramadol**

Podatki iz neobsežnih študij kažejo, da lahko ondansetron zmanjša analgetični učinek tramadola.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Varnosti uporabe ondansetrona pri nosečnicah niso dokazali. Ocene eksperimentalnih študij na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na razvoj zarodka ali plodu, na potek gestacije in na peri- ter postnatalni razvoj. Ker pa na podlagi študij na živalih ne moremo vselej predvidevati odziva pri človeku, uporabe zdravila Zofran med nosečnostjo ne priporočamo.

## **Dojenje**

S testi je bilo dokazano, da ondansetron prehaja v mleko doječih živali. Matere, ki prejemajo zdravilo Zofran, ne smejo dojiti.

## **Plodnost**

Informacije o vplivu ondansetrona na plodnost pri ljudeh niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

S psihomotoričnimi testi je bilo dokazano, da ondansetron ne vpliva na psihomotorične sposobnosti in ne povzroča sedacije. Glede na farmakologijo ondansetrona ni pričakovati škodljivih učinkov na takšne dejavnosti.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zelo pogosti, pogosti in občasni učinki so bili v glavnem ugotovljeni na podlagi podatkov iz kliničnih raziskav. Upoštevana je tudi pojavnost pri placebo. Redki in zelo redki učinki pa so bili v glavnem ugotovljeni na podlagi podatkov, pridobljenih v obdobju trženja zdravila.

Pogostnost, navedena v nadaljevanju, je bila ocenjena pri uporabi standardnih priporočenih odmerkov ondansetrona glede na indikacijo in farmacevtsko obliko.

#### **Bolezni imunskega sistema**

Redki: Takojšnje preobčutljivostne reakcije, ki so bile včasih hude, vključno z anafilaksijo.

#### **Bolezni živčevja**

Zelo pogosti: Glavobol.

Občasni: Epileptični napadi, gibalne motnje (vključno z ekstrapiramidnimi reakcijami, kot so distonične reakcije, okulogirna kriza in diskinezija) <sup>(1)</sup>.

Redki: Omotica, pretežno med hitro intravensko aplikacijo.

#### **Očesne bolezni**

Redki: Prehodne motnje vida (npr. zamegljen vid), predvsem med intravensko aplikacijo.

Zelo redki: Prehodna oslepelost, predvsem med intravensko aplikacijo <sup>(2)</sup>.

#### **Srčne bolezni**

Občasni: Aritmije, bolečina v prsih z depresijo segmenta S-T ali brez, bradikardija.

Redki: Podaljšanje intervala QTc (vključno s torsade de pointes).

#### **Žilne bolezni**

Pogosti: Občutek toplote ali zardevanje.

Občasni: Hipotenzija.

### **Bolezni dihal, prsnega koža in mediastinalnega prostora**

Občasni: Kolcanje.

### **Bolezni prebavil**

Pogosti: Konstipacija.

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Občasni: Asimptomatsko povečane vrednosti testov jetrne funkcije<sup>(3)</sup>.

### **Bolezni kože in podkožja**

Zelo redki: Razširjeni kožni izpuščaji, vključno s toksično epidermalno nekrolizo. Če se pojavijo reakcije na koži je treba zdravljenje prekiniti.

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Pogosti: Lokalne reakcije na mestu intravenske aplikacije.

- (1) Opažen brez dokončnih dokazov o trajnih kliničnih posledicah.
- (2) V večini primerov je slepota minila v 20 minutah. Večina bolnikov je dobila kemoterapevtike, vključno s cisplatinom. Nekateri primeri prehodne slepote so bili kot kortikalnega izvora.
- (3) Te dogodke so pogosto opažali pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo s cisplatinom.

### **Pediatrična populacija**

Profil neželenih učinkov je bil pri otrocih in mladostnikih primerljiv s profilom pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### **Simptomi in znaki**

Do sedaj je s prevelikim odmerjanjem ondansetrona le malo izkušenj. V večini primerov so bili simptomi prevelikega odmerjanja podobni simptomom o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke ondansetrona (glejte poglavje 4.8). Poročali so o manifestacijah, ki vključujejo motnje vida, hudo konstipacijo, hipotenzijo in vazovagalno epizodo s prehodno AV blokado druge stopnje.



Ondansetron od odmerka odvisno podaljša interval QT. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiv elektrokardiografski nadzor.

## Zdravljenje

Specifičnega antidota za ondansetron ni. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

Uporabe ipekakuanje pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ondansetrona ne priporočamo, saj je, zaradi ondansetronovega antiemetičnega delovanja, odziv nanjo malo verjeten.

### *Pediatrična populacija*

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 12 mesecev do 2 let, so po nenamernem prevelikem odmerjanju ondansetrona peroralno (prekoračen ocenjen vnos 4 mg/kg), poročali o pojavu simptomov, značilnih za serotoniniski sindrom.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti; antagonisti serotoninških 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev, oznaka ATC: A04AA01

Ondansetron je močan, visoko selektiven antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev. Natančen mehanizem njegovega delovanja pri preprečevanju navzee in bruhanja ni znan.

Kemoterapevtiki in radioterapija lahko sprožijo sproščanje 5-HT v tankem črevesu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnega nitja vagusa preko 5-HT<sub>3</sub> receptorjev. Ondansetron zavira začetek omenjenega refleksa.

Aktivacija aferentnega nitja vagusa lahko sproži tudi sproščanje 5-HT v *arei postremi*, ki leži na dnu četrtga ventrikla, kar lahko preko centralnega mehanizma tudi prispeva k emezi. Delovanje ondansetrona pri preprečevanju navzee in bruhanja zaradi citotoksične kemoterapije ali radioterapije je tako verjetno posledica antagonističnega delovanja na 5-HT<sub>3</sub> receptorje tako v perifernem kot centralnem živčnem sistemu.

Mehanizmi delovanja pri pooperacijski navzei in bruhanju niso znani, vendar pa so verjetno podobni kot pri navzei in bruhanju zaradi citotoksične kemoterapije.

Ondansetron ne vpliva na plazemske koncentracije prolaktina.

### Podaljšanje intervala QT

Vpliv ondansetrona na interval QTc so ocenili v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in pozitivno učinkovino (moksifloksacin) kontrolirani navzkrižni študiji pri 58 zdravih odraslih moških in ženskah. Med odmerki ondansetrona sta bila 8 mg in 32 mg, infundirana intravensko v 15 minutah. Po najvišjem testiranem odmerku 32 mg je bila največja povprečna (zgornja meja 90 % intervala zaupanja) razlika QTcF v primerjavi s placebom po korekciji za izhodiščno vrednost 19,6 (21,5) msec. Po najmanjšem testiranem odmerku 8 mg je bila največja povprečna (zgornja meja 90 % intervala zaupanja) razlika QTcF v primerjavi s placebom po korekciji za izhodiščno vrednost 5,8 (7,8) msec. V tej študiji ni nobena meritev QTcF preseгла 480 msec in nobeno podaljšanje QTcF ni bilo večje od 60 msec. V izmerjenih elektrokardiografskih intervalih PR ali QRS ni bilo razvidnih značilnih sprememb.

### Klinične študije

## **Pediatrična populacija**

### ***S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje***

Učinkovitost ondansetrona za obvladanje navzee in bruhanja, izzvanih s kemoterapijo zaradi zdravljenja raka, so ocenili v dvojno slepem randomiziranem preskušanju pri 415 bolnikih, starih od 1 do 18 let (S3AB3006). Na dan kemoterapije so bolniki dobili bodisi ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravensko + ondansetron 4 mg peroralno po 8 do 12 urah ali ondansetron 0,45 mg/kg intravensko + placebo peroralno po 8 do 12 urah. Po kemoterapiji sta obe skupini dobivali 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 3 dni. Popolno obvladanje bruhanja na najslabši dan kemoterapije je bilo 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravensko + ondansetron 4 mg peroralno) in 41 % (0,45 mg/kg intravensko + placebo peroralno). Neželeni učinki se med obema terapevtskima skupinama niso razlikovali ne po celotni pogostnosti in ne po naravi.

Dvojno slepo randomizirano, s placebom kontrolirano preskušanje (S3AB4003) pri 438 bolnikih, starih od 1 do 17 let, je pokazalo popolno obvladanje bruhanja na najslabši dan kemoterapije pri:

- 73 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen intravensko v odmerku 5 mg/m<sup>2</sup> skupaj z 2 do 4 mg deksametazona peroralno
- 71 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen kot sirup v odmerku 8 mg + 2 do 4 mg deksametazona peroralno na dan kemoterapije.

Po kemoterapiji sta obe skupini dobivali 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 2 dni. Neželeni učinki se med obema terapevtskima skupinama niso razlikovali ne po celotni pogostnosti in ne po naravi.

Učinkovitost ondansetrona pri 75 otrocih, starih od 6 do 48 mesecev, so raziskali v odprti, neprimerjalni študiji z enim krakom (S3A40320). Vsi otroci so dobili tri odmerke po 0,15 mg/kg ondansetrona intravensko, aplicirane 30 minut pred začetkom kemoterapije in potem v presledku štiri in osem ur po prvem odmerku. Popolno obvladanje bruhanja je bilo doseženo pri 56 % bolnikov.

Druga odprta, neprimerjalna študija z enim krakom (S3A239) je raziskala učinkovitost enega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg ondansetrona, ki sta mu sledila dva peroralna odmerka ondansetrona po 4 mg pri otrocih, starih < 12 let, in po 8 mg pri otrocih, starih ≥ 12 let (celotno število otrok n = 28). Popolno obvladanje bruhanja je bilo doseženo pri 42 % bolnikov.

### ***Pooperacijska navzea in bruhanje***

Učinkovitost posamičnega odmerka ondansetrona za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja so raziskali v randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 670 otrocih, starih od 1 do 24 mesecev (postkonceptijska starost ≥ 44 tednov, telesna masa ≥ 3 kg). Vključeni preiskovanci so imeli predvideno elektivno operacijo v splošni anesteziji in so imeli status ≤ III po ASA (American Society of Anaesthesiologists) klasifikaciji. En sam odmerek ondansetrona 0,1 mg/kg je bil uporabljen v petih minutah po indukciji anestezije. Delež preiskovancev, ki so imeli med 24-urnim obdobjem ocenjevanja (ITT-intention to treat) vsaj eno epizodo bruhanja, je bil večji med bolniki, ki so dobili placebo, kot med tistimi, ki so dobili ondansetron (28 % v prim. z 11 %, p < 0,0001).

Štiri dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije so bile izvedene pri 1469 bolnikih in bolnicah (starih od 2 do 12 let), ki so dobili splošno anestezijo. Bolnike so randomizirali bodisi na en sam intravenski odmerek ondansetrona (0,1 mg/kg za pediatrične bolnike s telesno maso 40 kg ali manj, 4 mg za pediatrične bolnike s telesno maso več kot 40 kg; število bolnikov = 735) ali na placebo (število bolnikov = 734). Raziskovano zdravilo je bilo aplicirano vsaj 30 sekund, tik pred indukcijo anestezije ali tik po njej. Ondansetron je navzeo in bruhanje preprečil statistično značilno učinkoviteje kot placebo. Izsledki teh študij so povzeti v preglednici 1.

Preglednica 1 Preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih - terapevtski odziv v 24 urah

Študija	Končna točka	Ondansetron %	Placebo %	vrednost <i>p</i>
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	brez slabosti	64	51	0,004
S3GT11	brez bruhanja	60	47	0,004

CR (complete response)= brez epizod bruhanja, drugih podpornih zdravil ali prekinitve dajanja ondansetrona

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri ponavljajočem se odmerjanju se farmakokinetične lastnosti ondansetrona ne spremenijo.

### Absorpcija

Z intramuskularnim in intravenskim dajanjem ondansetrona dosežemo enako sistemsko izpostavljenost.

### Porazdelitev

Vezava ondansetrona na plazemske proteine ni visoka (70 do 76 %).

Porazdelitev ondansetrona po peroralnem, intramuskularnem ali intravenskem odmerjanju pri odraslih je podobna. Volumen porazdelitve v stanju ravnotežja je približno 140 litrov.

### Biotransformacija

Iz sistema obtoka se ondansetron izloča pretežno s presnovo v jetrih preko številnih encimskih sistemov. Pomanjkanje encima CYP2D6 (debrizokinski polimorfizem) ne vpliva na farmakokinetične lastnosti ondansetrona.

### Izločanje

Iz sistema obtoka se ondansetron izloča pretežno s presnovo v jetrih. Manj kot 5 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom.

Porazdelitev ondansetrona po peroralnem, intramuskularnem ali intravenskem odmerjanju je podobna. Terminalni eliminacijski razpolovni čas je približno 3 ure.

### Posebne skupine bolnikov

- **Spol**

Razlike med spoloma se kažejo v porazdelitvi ondansetrona. Hitrost in obseg absorpcije po peroralnem odmerku sta pri ženskah večja, sistemski očistek in volumen porazdelitve pa manjša (preračunano na telesno maso).

## **Pediatrična populacija**

*Otroci in mladostniki (stari od 1 meseca do 17 let)*

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 4 mesece ( $n = 19$ ), podvrženih operaciji, je bil za telesno maso normalizirani očistek približno 30 % počasnejši kot pri bolnikih, starih od 5 do 24 mesecev ( $n = 22$ ), vendar primerljiv tistemu pri bolnikih, starih od 3 do 12 let. Razpolovni čas v starostni skupini od 1 do 4 mesece je bil v povprečju 6,7 ure v primerjavi z 2,9 ure pri bolnikih v starostnih skupinah od 5 do 24 mesecev in od 3 do 12 let. Razlike v farmakokinetičnih parametrih v populaciji od 1. do 4. meseca starosti je mogoče deloma pojasniti z večjim odstotkom celotne telesne vode pri novorojenčkih in dojenčkih in večjim volumnom porazdelitve v vodi topnih zdravil, kakršno je ondansetron.

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 12 let, podvrženih elektivni operaciji s splošno anestezijo, sta bili absolutni vrednosti očistka in volumna porazdelitve ondansetrona manjši kot pri odraslih bolnikih. Oba parametra sta naraščala linearno s telesno maso in po 12. letu starosti so se vrednosti približale vrednostim pri mladih odraslih. Če očistek in volumen porazdelitve normaliziramo na telesno maso, so vrednosti teh dveh parametrov med različnimi starostnimi skupinami podobne. Uporaba odmerjanja na podlagi telesne mase kompenzira s starostjo povezane spremembe in učinkovito normalizira sistemsko izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih.

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili po intravenski uporabi ondansetrona pri 428 preiskovancih (onkoloških bolnikih, kirurških bolnikih in zdravih prostovoljcih), starih od 1 meseca do 44 let. Na podlagi te analize je bila sistemsko izpostavljenost (AUC) ondansetronu po peroralni ali intravenski uporabi pri otrocih in mladostnikih podobna kot pri odraslih, z izjemo dojenčkov, starih od 1 do 4 mesece. Volumen je bil povezan s starostjo in je bil pri odraslih manjši kot pri dojenčkih in otrocih. Očistek je bil povezan s telesno maso, ne pa s starostjo, z izjemo dojenčkov, starih od 1 do 4 mesece. Težko je reči, ali je dodatno zmanjšanje očistka pri dojenčkih, starih od 1 do 4 mesece, povezano s starostjo, ali gre preprosto za inherentno variabilnost zaradi majhnega števila preiskovancev v tej starostni skupini. Ker bodo bolniki, mlajši od 6 mesecev, za postoperativno navzeo in bruhanje dobili le en odmerek, ni verjetno, da bi bil manjši očistek klinično pomemben.

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili po intravenski uporabi ondansetrona pri 74 pediatričnih onkoloških bolnikih, starih od 6 do 48 mesecev, in 41 kirurških bolnikih, starih od 1 do 24 mesecev. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih parametrov za bolnike v starosti od 1 do 48 mesecev bi uporaba odraslih odmerkov na podlagi telesne mase (0,15 mg/kg intravensko na 4 ure 3 odmerke) povzročila sistemsko izpostavljenost (AUC), primerljivo tisti pri pediatričnih kirurških bolnikih (starih od 5 do 24 mesecev), pediatričnih onkoloških bolnikih (starih od 4 do 18 let) in kirurških bolnikih (starih od 3 do 12 let), v podobnih odmerkih, kot je prikazano v Preglednici 2. Ta izpostavljenost (AUC) se ujema z razmerjem izpostavljenost-učinkovitost, predhodno opisanim pri pediatričnih onkoloških bolnikih, ki je pokazala 50 do 90 % delež odziva z vrednostmi  $AUC_{inf}$  od 170 do 250 ng.h/ml.

Preglednica 2. Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih od 1 meseca do 18 let starosti

Študija	Populacija bolnikov (i.v. odmerek)	Starost	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)
				Geometrijska sredina			Sredina
S3A40319 <sup>1</sup>	operacija (0,1 ali 0,2 mg/kg)	1 do 4 mesece	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 <sup>1</sup>	operacija (0,1 ali 0,2 mg/kg)	5 do 24 mesecev	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop FK <sup>2,3</sup>	rak/operacija (0,15 mg/kg na 4h/ 0,1 ali 0,2 mg/kg)	1 do 48 mesecev	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 <sup>4</sup>	operacija (2 mg ali 4 mg)	3 do 12 let	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	rak (0,15 mg/kg na 4h)	4 do 18 let	21	247	0,599	1,9	2,8

1. Posamičen intravenski (i.v.) odmerek ondansetrona: 0,1 ali 0,2 mg/kg
2. Populacija bolnikov za FK: 64 % bolnikov z rakom in 36 % operiranih bolnikov.
3. Prikazane so populacijske ocene, AUC na podlagi odmerka 0,15 mg/kg.
4. Posamičen intravenski (i.v.) odmerek ondansetrona: 2 mg (od 3 do 7 let) ali 4 mg (od 8 do 12 let).

#### • Starostniki

Zgodnja faza I študije pri zdravih starejših prostovoljcih je pokazala rahlo, s staranjem povezano zmanjšanje očistka, in povečanje razpolovne dobe ondansetrona. Vendar pa je široka variabilnost med osebami povzročila precejšnje prekrivanje v farmakokinetičnih parametrih med mlajšimi (<65 let) in starejšimi osebami (≥ 65 let) in ni bilo opažene nobene splošne razlike v varnosti in učinkovitosti med mlajšimi in starejšimi bolniki z rakom, ki so bili vključeni v s kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje klinična preskušanja za podporo drugačnih priporočil o odmerjanju pri starostnikih.

Na podlagi novejših merjenj plazemskih koncentracij ondansetrona in modeliranja izpostavljenosti ter odziva, se predvideva večji učinek na QTcF, pri bolnikih starih ≥ 75 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi. Podane so tudi posebne informacije glede intravenskega odmerjanja pri bolnikih starejših od 65 let in starejših od 75 let (glejte poglavje 4.2).

#### • Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek 15 do 60 ml/min; 0,25 do 1 ml/s) sta sistemski očistek in volumen porazdelitve po intravenskem dajanju ondansetrona zmanjšana, kar se kaže v rahlem, vendar klinično nepomembnem podaljšanju eliminacijskega razpolovnega časa (5,4 ure). Študija, izvedena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki so potrebovali redno hemodializo (raziskava med dializami) je pokazala, da so farmakokinetične lastnosti ondansetrona po intravenskem dajanju nespremenjene.

- **Bolniki z okvaro jeter**

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je sistemski očistek ondansetrona znatno zmanjšan, razpolovni čas izločanja pa je podaljšan (15 do 32 ur). Zaradi zmanjšane predsistemske presnove je peroralna biološka uporabnost blizu 100-odstotna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskava na kloniranih ionskih kanalčkih človeškega srca je pokazala, da lahko ondansetron vpliva na repolarizacijo srca preko blokade hERG kalijevih kanalčkov v koncentracijah, ki so klinično pomembne. In vivo so pri anestetiziranih mačkah po intravenski uporabi opazili podaljšanje intervala QT, vendar pri odmerkih, ki so presegali 100-kratnik farmakološko učinkovitih odmerkov. Pri opicah cynomolgus podobnih učinkov niso zabeležili. Med klinično uporabo so poročali o prehodnih spremembah EKG (glejte poglavje 5.1).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
citronska kislina monohidrat  
natrijev citrat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje se v isti injekcijski brizgi ali infuziji ne sme mešati z nobenim drugim zdravilom (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje se sme mešati le s priporočenimi infuzijskimi raztopinami (glejte poglavje 6.6).

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta  
Raztopino je treba uporabiti takoj po odprtju.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 5 steklenimi ampulami (prozorno steklo tipa I) po 2 ml (4 mg ondansetrona/2 ml) ali 4 ml (8 mg ondansetrona/4 ml).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Raztopina za injiciranje ne vsebuje konzervansov, zato je namenjena izključno za enkratno uporabo. Injicirati ali razredčiti jih je treba takoj po odprtju. Vso neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Ampul zdravila Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme avtoklavirati.

Študije kompatibilnosti so bile izvedene z infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in z aplikacijskimi seti iz polivinilklorida. Smatra se, da bi bila zadovoljiva stabilnost ohranjena tudi pri uporabi polietilenskih infuzijskih vrečk ali steklenic, izdelanih iz stekla tipa 1.

Izkazalo se je, da so bile redčitve nekonzerviranega zdravila Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida ali z 5-odstotno raztopino glukoze v polipropilenskih brizgah stabilne. Menimo, da bi bilo nekonzervirano zdravilo Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje v polipropilenskih brizgah stabilno tudi, če bi bilo redčeno z drugimi kompatibilnimi infuzijskimi raztopinami.

**Opozorilo:** V primeru potrebe po daljšem času hranjenja je potrebno pripravek hraniti pod ustreznimi aseptičnimi pogoji.

### **Kompatibilnost z raztopinami za intravensko uporabo**

V skladu z dobro farmacevtsko prakso morajo biti intravenske raztopine pripravljene neposredno pred infundiranjem. Izkazalo pa se je, da je nekonzerviran ondansetron za injiciranje pri sobni temperaturi (do 25 °C) pod fluorescenčno svetilko ali v hladilniku stabilen 7 dni v naslednjih raztopinah za intravensko uporabo:

- 0,9-odstotni raztopini (w/v) natrijevega klorida za intravensko uporabo.
- 5-odstotni raztopini (w/v) glukoze za intravensko uporabo.
- 10-odstotni raztopini (w/v) manitola za intravensko uporabo.
- Ringerjevi raztopini za intravensko uporabo.
- 0,3-odstotni raztopini (w/v) kalijevega klorida v 0,9-odstotni raztopini (w/v) natrijevega klorida za intravensko uporabo.
- 0,3-odstotni raztopini (w/v) kalijevega klorida v 5-odstotni raztopini (w/v) glukoze za intravensko uporabo.

### **Kompatibilnost z drugimi zdravili**

Zdravilo Zofran raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko aplicira v obliki intravenske infuzije s hitrostjo 1 mg/uro, npr. iz infuzijske vrečke ali iz črpalke za brizgo. Sledeča zdravila smejo biti aplicirana preko Y-nastavka ondansetron-infuzijskega sistema pri koncentracijah ondansetrona od 16 do 160 mikrogramov/ml (npr. 8 mg/500 ml in 8 mg/50 ml):

- cisplatin – koncentracije do 0,48 mg/ml (npr. 240 mg v 500 ml), aplicirane v eni do osmih urah.
- 5-fluorouracil – koncentracije do 0,8 mg/ml (npr. 2,4 g v 3 litrih ali 400 mg v 500 ml), aplicirane s hitrostjo vsaj 20 ml na uro (500 ml na 24 ur). Višje koncentracije 5-fluorouracila lahko povzročijo precipitacijo ondansetrona. Infuzija 5-fluorouracila lahko poleg drugih kompatibilnih pomožnih snovi vsebuje do 0,045-odstotno raztopino (w/v) magnezijevega klorida.
- karboplatin - koncentracije v razponu od 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (npr. 90 mg v 500 ml do 990 mg v 100 ml), aplicirane v 10 minutah do 1 ure.
- etopozid – koncentracije v razponu od 0,144 mg/ml do 0,25 mg/ml (npr. 72 mg v 500 ml do 250 mg v 1 litru), aplicirane v 30 minutah do 1 ure.
- ceftazidim – odmerki v razponu od 250 mg do 2000 mg, rekonstituirani z vodo za injekcije, kot priporoča proizvajalec (npr. 250 mg v 2,5 ml ali 2 g ceftazidima v 10 ml) in aplicirani v obliki intravenske bolus injekcije v približno petih minutah.
- ciklofosamid – odmerki v razponu od 100 mg do 1 g, rekonstituirani z vodo za injekcije (100 mg ciklofosamida v 5 ml), kot priporoča proizvajalec in aplicirani v obliki intravenske bolus injekcije v približno petih minutah.

- doksorubicin – odmerki v razponu od 10 do 100 mg, rekonstituirani z vodo za injekcije (10 mg doksorubicina v 5 ml), kot priporoča proizvajalec in aplicirani v obliki intravenske bolus injekcije v približno petih minutah.
- deksametazon – 20 mg natrijevega deksametazonfosfata se lahko aplicira v obliki počasne intravenske injekcije (v 2 do 5 minutah) preko Y-nastavka na infuzijskem sistemu ob sočasni aplikaciji 8 do 16 mg ondansetrona, razredčenega s 50 do 100 ml kompatibilne tekočine za infundiranje v približno 15 minutah. Kompatibilnost med natrijevim deksametazonfosfatom in ondansetronom je bila dokazana s pomočjo dajanja teh dveh zdravil preko istega infuzijskega sistema, s čimer so bile v sistemu dosežene koncentracije natrijevega deksametazonfosfata od 32 mikrogramov do 2,5 mg/ml in koncentracije ondansetrona od 8 mikrogramov do 1 mg/ml.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.,  
Podružnica v Sloveniji  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01707/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja: 17.07.1992  
Datum zadnjega podaljšanja: 23.07.2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15.07.2016