

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Ondansetron Ebewe 4 mg filmsko obložene tablete
Ondansetron Ebewe 8 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ondansetron Ebewe 4 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg ondansetrona (v obliki klorida dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 84,50 mg laktoze monohidrata.

Ondansetron Ebewe 8 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg ondansetrona (v obliki klorida dihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 169 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

4 mg: blede rumena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako »41« na eni strani tablete in premera 7,2 mm.

8 mg: blede rumena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako »42« na eni strani tablete in premera 9,2 mm.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Obvladovanje slabosti in bruhanja kot posledice citotoksične kemoterapije in obsevanja. Preprečevanje in zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja (PONV).

Pediatrična populacija

Obvladovanje slabosti in bruhanja kot posledica kemoterapije pri otrocih, starih 6 mesecev ali več.

Preprečevanje in zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja pri otrocih, starih 1 mesec ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za različne režime odmerjanja so na voljo ustrezne jakosti in oblike zdravila.

Slabost in bruhanje po kemoterapiji in obsevanju

Odrasli

Emetogeni potencial zdravljenja rakavih obolenj je odvisen od odmerkov in kombinacije izbranih režimov kemoterapije in obsevanja. Način uporabe in odmerjanje ondansetrona morata biti fleksibilna in izbrana, kot je opisano spodaj.

Emetogena kemoterapija in obsevanje

Bolniki, ki prejemajo emetogeno kemoterapijo ali obsevanje, lahko prejemajo ondansetron peroralno ali intravensko.

Večini bolnikov, ki prejemajo emetogeno kemoterapijo ali obsevanje, je treba aplicirati začetni intravenski odmerek tik pred terapijo, potem pa 8 mg peroralno vsakih 12 ur.

Peroralna uporaba: 8 mg 1 do 2 uri pred terapijo, naslednji 8 mg odmerek pa peroralno čez 12 ur.

Za preprečevanje pozne ali dolgotrajne emeze, ki se pojavi po prvih 24 urah, je treba peroralno zdravljenje nadaljevati do 5 dni po terapiji. Priporočeni peroralni odmerek je 8 mg dvakrat na dan.

Visoko emetogena kemoterapija

Pri bolnikih, ki prejemajo visoko emetogeno kemoterapijo, npr. visoke odmerke cisplatina, se lahko ondansetron uporabi intravensko.

Priporočeni peroralni odmerek je 24 mg sočasno s peroralnim odmerkom 12 mg natrijevega deksametazonfosfata, 1 do 2 uri pred terapijo.

Za preprečevanje pozne ali dolgotrajne emeze, ki se pojavi po prvih 24 urah, je treba peroralno zdravljenje nadaljevati do 5 dni po terapiji.

Priporočeni odmerek za peroralno uporabo je 8 mg dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Slabost in bruhanje zaradi kemoterapije pri otrocih, starih 6 mesecev ali več, in pri mladostnikih

Odmerek za zdravljenje s kemoterapijo povzročene slabosti in bruhanja se lahko izračuna na podlagi telesne površine (TP) ali telesne mase – glejte spodaj.

Odmerjanje na podlagi telesne mase dosega višje dnevne odmerke kot odmerjanje na podlagi TP – glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Na voljo ni podatkov iz nadzorovanih kliničnih raziskav o uporabi ondansetrona pri preprečevanju slabosti in bruhanja, povzročenih ali podaljšanih zaradi kemoterapije. Na voljo ni podatkov iz nadzorovanih kliničnih raziskav o uporabi ondansetrona pri z obsevanjem povzročeni slabosti in bruhanju pri otrocih.

Odmerjanje glede na TP:

Ondansetron je treba aplicirati neposredno pred kemoterapijo v obliki enkratnega intravenskega odmerka 5 mg/m². Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

Po dvanajstih urah se lahko začne s peroralnim zdravljenjem in le-to se lahko nadaljuje do 5 dni (Preglednica 1 spodaj).

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Preglednica 1: Odmerjanje na podlagi TP pri kemoterapiji – otroci, stari 6 mesecev ali več ter mladostniki

Površina	1. dan ^{a,b}	2.–6. dan ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 2 mg sirupa po 12 urah	2 mg sirupa ali tablete vsakih 12 ur
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4 mg sirupa ali 4mg tableta po 12 urah	4 mg sirupa ali 4 mg tableta vsakih 12 ur

^a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

^b Skupni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Odmerjanje glede na telesno maso:

Odmerjanje na podlagi telesne mase dosega višje dnevne odmerke kot odmerjanje na podlagi TP (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ondansetron je treba aplicirati neposredno pred kemoterapijo v obliki enkratnega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg. Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

Dva sledeča intravenska odmerka se lahko aplicirata v 4-urnih presledkih. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Po dvanajstih urah se lahko začne s peroralnim zdravljenjem in le-to se lahko nadaljuje do 5 dni (glejte Preglednico 2 spodaj).

Preglednica 2: Odmerjanje na podlagi telesne mase pri kemoterapiji – otroci, stari 6 mesecev ali več ter mladostniki

Masa	1. dan ^{a,b}	2.–6. dan ^b
≤ 10 kg	največ 3 odmerki 0,15 mg/kg vsake 4ure	2 mg sirupa ali tablete vsakih 12 ur
> 10 kg	največ 3 odmerki 0,15 mg/kg vsake 4 ure	4 mg sirupa ali 4 mg tableta vsakih 12 ur

^a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

^b Skupni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka za odrasle 32 mg.

Starejši

Bolniki, starejši od 65 let, ondansetron dobro prenašajo, zato prilagajanje odmerka, načina uporabe ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

Bolniki z ledvično okvaro

Odmerka, načina uporabe ali pogostnosti odmerjanja ni treba prilagajati.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je očistek ondansetrona bistveno zmanjšan, njegov serumski razpolovni čas pa bistveno podaljšan. Pri takih bolnikih skupni dnevni odmerek ne sme preseči 8 mg in zato je priporočena parenteralna ali peroralna aplikacija.

Bolniki z moteno presnovo sparteina/debrizokvina

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in debrizokvin, se razpolovni čas izločanja ondansetrona ne spremeni. Posledično je pri teh bolnikih stopnja izpostavljenosti zdravilu po večkratnem odmerjanju enaka kot pri normalni populaciji. Odmerka in pogostosti odmerjanja zato ni treba prilagajati.

Pooperativna slabost in bruhanje (PONV)

Odrasli

Preprečevanje pooperativne slabosti in bruhanja:

Za preprečevanje pooperativne slabosti in bruhanja se ondansetron lahko uporabi peroralno ali intravensko.

Za peroralno uporabo:

16 mg eno uro pred anestezijo.

Alternativno: 8 mg eno uro pred anestezijo, nato pa še dva odmerka po 8 mg v 8-urnih presledkih.

Zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja:

Za zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja priporočamo uporabo v obliki injekcije.

Pediatrična populacija

Pooperativna slabost in bruhanje pri otrocih, starih 1 mesec ali več ter pri mladostnikih

Za preprečevanje ali zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja s peroralno uporabo ondansetrona ni bilo izvedenih študij; za ta namen priporočamo počasno intravensko injiciranje.

Na voljo ni podatkov o uporabi ondansetrona pri zdravljenju pooperativne slabosti in bruhanja pri otrocih, mlajših od dveh let.

Starejši

Z uporabo ondansetrona pri preprečevanju in zdravljenju pooperativne slabosti in bruhanja pri starejših ni veliko izkušenj. Vendar pa ondansetron dobro prenašajo bolniki, starejši od 65 let, ki prejemajo kemoterapijo.

Bolniki z ledvično okvaro

Odmerka, načina uporabe ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno prilagajati.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je očistek ondansetrona bistveno zmanjšan, njegov serumski razpolovni čas pa bistveno podaljšan. Zato pri teh bolnikih skupni dnevni odmerki ne sme preseči 8 mg. Priporočena se parenteralna ali peroralna aplikacija.

Bolniki z moteno presnovo sparteina/debrizokvina

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in debrizokvin, se razpolovni čas izločanja ondansetrona ne spremeni. Posledično je pri teh bolnikih stopnja izpostavljenosti zdravilu po večkratnem odmerjanju enaka kot pri normalni populaciji. Odmerka in pogostosti odmerjanja zato ni treba prilagajati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Preobčutljivost na druge selektivne antagoniste receptorjev 5-HT₃ (npr. granisetron, dolasetron).

Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so bili preobčutljivi na druge selektivne antagoniste receptorjev 5-HT₃, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah na ondansetron. Respiratorni dogodki se zdravijo simptomatsko in zdravnik mora biti na njih posebej pozoren, saj kažejo na preobčutljivostno reakcijo.

Pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, so redko poročali o prehodnih spremembah EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT. Ondansetron podaljšuje interval QT v odvisnosti od velikosti odmerka (glejte poglavje Farmakodinamične lastnosti). Poleg tega so po prihodu zdravila na trg poročali o primerih Torsade de Pointes pri bolnikih, ki so uporabljali ondansetron. Uporabi ondansetrona se je treba izogibati pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT. Ondansetron je treba pazljivo uporabljati pri bolnikih, pri katerih je prisotno podaljšanje intervala QT, ali bi pri njih do takega podaljšanja lahko prišlo, vključno z bolniki, pri katerih so prisotne motnje v ravnotežju elektrolitov, kongestivno srčno popuščanje, bradikardije, ali bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki privedejo do podaljšanja intervala QT ali motenj v ravnotežju elektrolitov. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih z motnjami srčnega ritma ali motnjami v prevodnosti, pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, in pri bolnikih z znatnimi motnjami v ravnotežju elektrolitov.

Pred začetkom uporabe ondansetrona je treba odpraviti hipokaliemijo oziroma hipomagnezijo.

Obstajajo poročila iz obdobja po prihodu zdravila na trg, ki opisujejo bolnike s serotoninskim sindromom (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, nestabilnostjo avtonomnega živčevja in motnjami pri prenosu dražljaja z živca na mišico) ob sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)). V primeru, da je sočasno zdravljenje z ondansetronom in drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, je priporočljivo ustrezno opazovanje bolnika.

Ker ondansetron podaljša čas prehajanja črevesne vsebine skozi debelo črevo, je treba bolnike z znaki subakutne črevesne zapore po uporabi zdravila skrbno nadzorovati.

Pri bolnikih po adenotonzilektomiji lahko uporaba ondansetrona za preprečevanje pooperativne slabosti in bruhanja prikrije znake okultne krvavitve. Zato je treba bolnike po tovrstnih operacijah, ki prejmejo ondansetron, skrbno nadzorovati.

Ker je z uporabo ondansetrona pri srčnih bolnikih malo izkušenj, svetujemo previdnost pri sočasni uporabi ondansetrona in anestetikov pri bolnikih s srčnimi aritmijami ali srčnim popuščanjem, oziroma pri bolnikih, ki dobivajo antiaritmična zdravila ali beta blokatorje.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija

Pediatrične bolnike, ki prejemajo ondansetron skupaj s hepatotoksičnimi kemoterapevtiki, je treba pozorno spremljati glede motenega delovanja jeter.

Slabost in bruhanje po kemoterapiji (CINV)

Če se odmerki računajo na podlagi telesne mase in se aplicirajo trije odmerki v 4-urnih razmikih, skupni dnevni odmerek presega enkratni odmerek 5 mg/m^2 , ki mu sledi en peroralni odmerek. Primerjave učinkovitosti teh dveh različnih režimov odmerjanja v kliničnih raziskavah niso izvajali. Medsebojna primerjava raziskav kaže podobno učinkovitost obeh režimov (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov, da bi ondansetron zaviral ali pospeševal presnavljanje drugih zdravil, ki jih pogosto sočasno uporabljate. Posebne raziskave so potrdile, da ondansetron ne povzroča interakcij z alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lidokainom, propofolom in tiopentalom.

Ondansetron se presnavlja s pomočjo več jetrnih encimov citokroma P-450: CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2. Zaradi številčnosti presnovnih encimov, ki lahko presnavljajo ondansetron, inhibicijo ali zmanjšanje aktivnosti enega encima (npr. prirojeno pomanjkanje encima CYP2D6) zlahka kompenzirajo drugi encimi. Očistek ondansetrona je zato le nebitveno spremenjen in odmerkov ni potrebno prilagajati.

Fenitoin, karbamazepin in rifampicin

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. s fenitoinom, karbamazepinom ali rifampicinom) se je očistek ondansetrona povečal, koncentracija ondansetrona v krvi pa zmanjšala.

Tramadol

Podatki iz manjših študij nakazujejo, da ondansetron lahko zmanjša analgetičen učinek tramadola.

Uporaba ondansetrona sočasno z zdravili, ki podaljšajo interval QT, lahko povzroči dodatno podaljšanje intervala QT. Sočasna uporaba ondansetrona in kardiotoksičnih zdravil (npr. antraciklinov kot so doksorubicin, daunorubicin ali trastuzimab), antibiotikov (kot sta eritromicin ali ketokonazol), antiaritmikov (kot je amiodaron) in beta blokatorjev (kot sta atenolol ali timolol) lahko poveča tveganje za pojav aritmij (glejte poglavje 4.4).

Obstajajo poročila iz obdobja po prihodu zdravila na trg, ki opisujejo bolnike s serotoninskim sindromom (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, nestabilnostjo avtonomnega živčevja in motnjami pri prenosu dražljaja z živca na mišico) ob sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci

ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRIs). (Glejte poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)

Apomorfin

Zaradi poročil o zelo izraziti hipotenziji in izgubi zavesti, kadar so ondansetron dajali skupaj z apomorfinijevim kloridom, je sočasna uporaba skupaj z apomorfinom kontraindicirana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi kontracepcije.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj iz epidemioloških študij pri ljudeh obstaja sum, da uporaba ondansetrona v prvem trimesečju nosečnosti lahko povzroči orofacialne malformacije.

V kohortni študiji, ki je vključevala 1,8 milijona nosečnosti, je bila uporaba ondansetrona v prvem trimesečju povezana s povečanim tveganjem za razcep ustnice in/ali neba (3 dodatni primeri na 10.000 zdravljenih žensk; prilagojeno relativno tveganje, 1,24, (95% IZ 1,03-1,48)).

Razpoložljive epidemiološke študije o srčnih malformacijah kažejo nasprotujoče si rezultate. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Ondansetrona se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti.

Dojenje

Testi so pokazali, da ondansetron prehaja v mleko živali (glejte poglavje 5.3). Materam, ki prejemajo ondansetron, zato odsvetujemo dojenje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in opravljanja strojev

Ondansetron nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti so definirane: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) vključno s posameznimi primeri. Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so navadno opaženi v kliničnih preskušanjih. Upoštevana je tudi pogostnost pojavljanja na placebo. O redkih in zelo redkih neželenih učinkih spontano poročajo po trženju zdravila.

Navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo po priporočenem odmerjanju pri določeni indikaciji in določeni farmacevtski obliki.

Bolezni imunskega sistema

Redki: takojšnja preobčutljivostna reakcija, včasih huda, vključno z anafilaksijo.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol.

Občasni: epileptični napadi, motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi reakcijami (kot so okulogirne krize/distonične reakcije in diskinezija)¹

Redki: vrtoglavica med hitrim intravenskim dajanjem.

Očesne bolezni

Redki: prehodne motnje vida (npr. zamegljen vid) predvsem med hitro intravensko aplikacijo.

Zelo redki: prehodna slepota predvsem med intravensko aplikacijo².

Srčne bolezni

Občasni: aritmije, bolečina v prsih z ali brez znižanja S-T segmenta, bradikardija.

Redki: prehodne spremembe v EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT (vključno s Torsade de Pointes).

Žilne bolezni

Pogosti: občutek navala vročine ali zardevanje.

Občasni: hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kolcanje.

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: asimptomatska porast vrednosti pri rezultatih testov jetrne funkcije³.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: lokalne reakcije na mestu intravenskega injiciranja.

1. Opažali so jih brez jasnih dokazov za trajne klinične posledice.
2. V večini primerov poročil o slepoti, ki je minila po 20 minutah. Večina bolnikov je prejela kemoterapijo, ki je vsebovala cisplatin. V nekaterih primerih je bila slepota opisana kot kortikalna.
3. Te neželene učinke so pogosto opažali pri bolnikih, ki si prejeli kemoterapijo, ki je vsebovala cisplatin.

Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih je podoben kot 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem ondansetrona so omejene. V večini primerov so bili simptomi podobni tistim, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke (glejte poglavje 4.8). Pri tem so poročali o motnjah vida, hudem zaprtju, hipotenziji in vazovagalnih epizodah s prehodnim AV blokom II. stopnje. V vseh primerih so težave popolnoma prešle.

Ondansetron podaljšuje interval QT v odvisnosti od velikosti odmerka. V primerih prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljanje EKG.

Zdravljenje

Za ondansetron ni specifičnega protisredstva, zato v vseh primerih suma na preveliko odmerjanje priporočamo simptomatsko in podporno zdravljenje.

Uporaba ipekakuane za zdravljenje prevelikega odmerjanja z ondansetronom ni priporočljiva, ker je majhna verjetnost, da bi se bolniki odzvali zaradi antiemetičnega učinka samega ondansetrona.

Pediatrična populacija

Po nenamernem prevelikem peroralnem odmerjanju ondansetrona pri dojenčkih in otrocih, starih od 12 mesecev do 2 let (ocenjeno prekoračeno zaužitje je bilo 4 mg/kg), so poročali o primerih serotoninškega sindroma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5-hidroksitriptamina)

Oznaka ATC: A04AA01

Mehanizem delovanja

Ondansetron je učinkovit in visoko selektiven antagonist receptorja 5-HT₃.

Natančen mehanizem nadzora slabosti in bruhanja ni znan. Kemoterapevtiki in obsevanje lahko povzročijo sproščanje 5-HT v tankem črevesu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnega vagusovega nitja prek receptorjev 5-HT₃. Ondansetron zavira sproženje tega refleksa. Aktiviranje aferentnega vagusovega nitja lahko po drugi strani spodbudi sproščanje 5-HT v arei postremi, ki leži na dnu četrtega ventrikla, kar tudi lahko spodbudi bruhanje preko centralnega mehanizma. Torej je delovanje ondansetrona pri nadzoru slabosti in bruhanja med zdravljenjem s citotoksično kemoterapijo in obsevanjem verjetno posledica antagonizma receptorjev 5-HT₃ na nevronih perifernega in osrednjega živčevja. Mehanizem delovanja pri pooperativni slabosti in bruhanju ni znan, verjetno pa je podoben kot pri slabosti in bruhanju zaradi kemoterapije.

V farmako-psihološki raziskavi pri zdravih prostovoljcih ondansetron ni povzročil sedacije.

Ondansetron ne vpliva na plazemske koncentracije prolaktina.

Vloga ondansetrona pri z opiatu induciranim bruhanju še ni znana.

Klinične študije

Pediatrična populacija:

Slabost in bruhanje zaradi kemoterapije

Učinkovitost ondansetrona pri nadzoru bruhanja in slabosti, ki je posledica uporabe kemoterapije za zdravljenje rakavega obolenja, so vrednotili v dvojno slepi randomizirani raziskavi s 415 bolniki, starimi od 1 do 18 let. Vsak dan kemoterapije so bolniki prejeli bodisi ondansetron 5 mg/m² i.v. + po 8-12 urah ondansetron 4 mg p.o. bodisi ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + po 8-12 urah placebo p.o. Po kemoterapiji sta obe skupini nadaljnje 3 dni prejeli 4 mg ondansetrona v obliki sirupa, dvakrat na dan. Popolni nadzor nad bruhanjem v času najhujših dni kemoterapije je bil 49 % (5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) oziroma 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Po kemoterapiji sta obe skupini prejeli 3 dni dvakrat na dan po 4 mg ondansetrona v obliki sirupa.

Dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana raziskava s 438 bolniki, starimi od 1 do 17 let, je pokazala popolni nadzor nad bruhanjem v najhujših dneh kemoterapije pri 73 % bolnikov, ki so ondansetron prejeli intravensko v odmerku 5 mg/m² i.v. skupaj z 2–4 mg deksametazona p.o., in pri 71 % bolnikov, ki so prejeli ondansetron v obliki sirupa v odmerku 8 mg + 2–4 mg deksametazona p.o. vsak dan kemoterapije. Po kemoterapiji sta obe skupini nadaljnja 2 dneva prejeli 4 mg ondansetrona v obliki sirupa.

Učinkovitost ondansetrona pri 75 otrocih, starih od 6 do 48 mesecev, so ugotavljali v odprti, nekomparativni raziskavi z enim krakom. Vsi otroci so prejeli 3 intravenske odmerke ondansetrona 0,15 mg/kg, in sicer 30 minut pred pričetkom kemoterapije in nato 4 in 8 ur po prvem odmerku. Popolni nadzor nad bruhanjem je bil dosežen pri 56 % bolnikov.

Druga, odprta, nekomparativna raziskava z enim krakom, je ugotavljala učinkovitost ondansetrona v obliki enega intravenskega odmerka 0,15 mg/kg, ki sta mu sledila dva peroralna odmerka ondansetrona 4 mg za otroke < 12 let in 8 mg za otroke ≥ 12 let (skupno število otrok n = 28). Popolni nadzor nad bruhanjem je bil dosežen pri 42 % bolnikov.

Preprečevanje pooperativne slabosti in bruhanja

Učinkovitost enega samega odmerka ondansetrona pri preprečevanju pooperativne slabosti in bruhanja so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s 670 otroki, starimi od 1 do 24 mesecev (starost od zanositve ≥ 44 tednov, masa ≥ 3 kg). Vključeni so bili bolniki, za katere je bil načrtovan kirurški poseg pod splošno anestezijo in ki so imeli vrednost statusa ASA ≤ 3. En odmerek 0,1 mg/kg ondansetrona je bil apliciran v 5 minutah po uvedbi anestezije. Delež bolnikov, ki so doživeli vsaj en napad bruhanja v 24-urnem obdobju vrednotenja (ITT: analiza vseh vključenih bolnikov), je bil višji pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron (28 % proti 11 %, p < 0,0001).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ondansetron pasivno in popolnoma absorbira iz prebavnega trakta in podleže metabolizmu prvega prehoda (biološka uporabnost je okoli 60 %). Najvišja plazemska koncentracija po odmerku 8 mg se doseže 1,5 ure po aplikaciji in znaša 30 ng/ml. Po odmerkih višjih od 8 mg, je sistemska izpostavljenost višja od proporcionalne; to kaže na nekoliko zmanjšan metabolizem prvega prehoda pri višjih peroralnih odmerkih. Biološka uporabnost po peroralnem jemanju je nekoliko višja ob prisotnosti hrane, antacidi pa nanjo ne vplivajo. Raziskave pri zdravih starostnikih so pokazale nekoliko, a klinično nepomembno, s starostjo pogojeno povečano biološko uporabnost (65 %) in razpolovni čas (5 ur) ondansetrona. Razlike med spoloma so se pokazale pri porazdelitvi ondansetrona, pri čemer je bila absorpcija po peroralnem jemanju pri ženskah hitrejša in popolnejša, volumen porazdelitve (glede na telesno maso) in sistemski očistek pa manjša.

Porazdelitev

Porazdelitev ondansetrona po peroralni, intramuskularni ali intravenski uporabi je podobna, končni razpolovni čas je okoli 3 ure, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa okoli 140 l. Sistemska izpostavljenost je ekvivalentna po intramuskularni in intravenski uporabi.

Biotransformacija in izločanje

Vezava ondansetrona na beljakovine je 70 do 76 %. Med antiemetičnim učinkom in plazemsko koncentracijo niso potrdili neposredne povezave. Ondansetron se presnavlja v jetrih po številnih encimskih poteh in se na ta način izloča iz sistemskega obtoka. Manj kot 5 % absorbiranega odmerka se izloči nespremenjenega v urinu. Odsotnost encima CYP2D6 ne vpliva na farmakokinetiko ondansetrona. Farmakokinetika ondansetrona ostaja po večkratnih odmerkih nespremenjena.

Posebne populacije:

Pediatrična populacija

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

Pri operiranih pediatričnih bolnikih, starih 1–4 mesece (n = 19), je bil očistek, normaliziran na telesno maso, približno za 30 % počasnejši kot pri bolnikih, starih 5–24 mesecev (n = 22), a primerljiv z bolniki, stari 3–12 let. Razpolovni čas pri populaciji bolnikov, starih med 1 in 4 meseci, je bil povprečno 6,7 ur, medtem ko je bil pri bolnikih, starih 5–24 mesecev oziroma 3–12 let, 2,9 ur. Razlike v farmakokinetičnih parametrih pri populaciji bolnikov, starih 1 do 4 mesece, lahko deloma razložimo z višjim deležem skupne telesne tekočine pri novorojenčkih in dojenčkih in večjo porazdelitveno prostornino za vodotopne učinkovine, kot je ondansetron.

Pri pediatričnih bolnikih, starih 3–12 let, ki so bili deležni operativnega posega pod splošno anestezijo, so bile vrednosti očistka in porazdelitvenega volumna za ondansetron znižane v primerjavi z vrednostmi pri odraslih bolnikih. Oba parametra sta se linearno povečevala s telesno maso in pri starosti 12 let so vrednosti dosegale tiste pri odraslih. Po normaliziranju očistka in volumna porazdelitve glede na telesno maso so bile vrednosti teh dveh parametrov pri populacijah različnih starostnih skupin podobne. Uporaba odmerjanja

na osnovi telesne mase kompenzira razlike, povezane s starostjo, in je učinkovita pri normalizaciji sistemske izpostavljenosti pediatričnih bolnikov.

Populacijsko farmakokinetično analizo so izvajali pri 74 pediatričnih rakavih bolnikih, starih 6–48 mesecev, in 41 operiranih bolnikih, starih 1–24 mesecev, po intravenski aplikaciji ondansetrona. Na osnovi populacijskih farmakokinetičnih parametrov za bolnike, stare 1–48 mesecev, bi aplikacija odmerkov na osnovi telesne mase odraslih (3 odmerki 0,15 mg/kg intravensko na 4 ure) povzročila sistemsko izpostavljenost (AUC), primerljivo s tisto, opaženo pri operiranih pediatričnih bolnikih (starih 5–24 mesecev), rakavih pediatričnih bolnikih (starih 4–18 let) in operiranih bolnikih (starih 3–12 let), s podobnimi odmerki, kot so prikazani v preglednici C. Taka izpostavljenost (AUC) je v skladu z razmerjem med izpostavljenostjo in učinkovitostjo, opisano pred tem pri pediatričnih rakavih bolnikih, ki je pokazalo 50 % do 90 % stopnjo odziva pri vrednostih AUC med 170 in 250 ng·h/ml.

Preglednica C: Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do 18 let

Študija	Populacija bolnikov (intravenski odmerek)	Starost	N	AUC	CL	V _{d_n}	T _{1/2}
				(ng·h/L)	(L/h/kg)	(L/kg)	(h)
				Geometrično povprečje			Povprečje
S3A40319 ¹	operacija (0,1 ali 0,2 mg/kg)	1 do 4 meseci	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	operacija (0,1 ali 0,2 mg/kg)	5 do 24 mesecev	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	rak/operacija (0,15mg/kg q4h/ 0,1 ali 0,2 mg/kg)	1 do 48 mesecev	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	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 q 4h)	4 do 18 let	21	247	0,599	1,9	2,8

¹ En intravenski odmerek ondansetrona: 0,1 ali 0,2 mg/kg.

² Populacija bolnikov: 64 % rakavih bolnikov in 36 % operiranih bolnikov.

³ Prikazane so ocenjene vrednosti za populacijo; AUC na osnovi odmerka 0,15 mg/kg.

⁴ En intravenski odmerek ondansetrona: 2 mg (3 do 7 let) ali 4 mg (8 do 12 let)

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je sistemski očistek ondansetrona po peroralni, intravenski ali intramuskularni uporabi bistveno zmanjšan, razpolovni čas izločanja pa podaljšan (15 do 32 ur); biološka uporabnost po peroralni uporabi je zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda blizu 100 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ondansetron in njegovi presnovki se kopičijo v mleku podgan, razmerje mleko/plazma je bilo 5,2 : 1.

Raziskava na kloniranih človeških srčnih ionskih kanalih je potrdila, da ondansetron lahko vpliva na repolarizacijo srčne mišice z blokado HERG kalijevih kanalov. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
propilenglikol (E1520)
sorbitan oleat
sorbinska kislina (E200)
vanilin
titanov dioksid (E171)
kinolinsko rumeno (E104)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/Al)

4 mg: 6, 10, 30, 50 in 100 filmsko obloženih tablet.

8 mg: 6, 10, 15, 30, 50 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01182/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 5. 7. 2006

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 6. 10. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 12. 2019