

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Setronon 2 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula) vsebuje 4 mg ondansetrona v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata.

4 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula) vsebuje 8 mg ondansetrona v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata.

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 2 mg ondansetrona v obliki ondansetronijevega klorida.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Pri odmerku 8 ml oziroma 16 mg vsebuje zdravilo 1,16 mmol (26,8 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina za injiciranje/infundiranje je brezbarvna, bistra raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravilo Setronon je indicirano za zdravljenje slabosti in bruhanja, povzročene s citotoksično kemoterapijo in radioterapijo, ter za preprečevanje in zdravljenje postoperativne slabosti in bruhanja.

Pediatrična populacija:

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### **Kemoterapija in radioterapija**

*Odrasli*

Emetični učinek kemoterapije je odvisen od vrste in odmerkov citostatikov in radioterapije. Aplikacijo in odmerjanje ondansetrona v odmerkih od 8 mg do 32 mg dnevno prilagajamo po shemi opisani v nadaljevanju.

*Emetična kemoterapija in radioterapija*

Ondansetron lahko apliciramo peroralno (tablete), intravensko ali intramuskularno.

Za večino bolnikov je treba tik pred pričetkom zdravljenja aplicirati 8 mg ondansetrona v obliki počasne intravenske ali intramuskularne injekcije, nato pa 8 mg peroralno vsakih 12 ur.

Za zaščito pred zakasnelo ali podaljšano emezo po prvih 24 urah, nadaljujte s peroralno aplikacijo ondansetrona še do 5 dni po ciklu terapije.

*Visoko emetična kemoterapija*

Bolnikom, ki prejemajo visoko emetično kemoterapijo (na primer visoke odmerke cisplatina), lahko ondansetron aplicirate intravensko, intramuskularno peroralno ali rektalno.

Ondansetron je enako učinkovit v vseh opisanih načinih odmerjanja v prvih 24 urah kemoterapije:

- enkratni odmerek 8 mg, apliciran s počasno intravensko ali intramuskularno injekcijo neposredno pred kemoterapijo
- enkratni odmerek 8 mg, apliciran s počasno intravensko ali intramuskularno injekcijo neposredno pred kemoterapijo, ki mu sledita dve intravenski ali intramuskularni aplikaciji po 8 mg s časovnim razmikom 2 do 4 ure ali stalna, neprekinjena intravenska infuzija 1 mg/h 24 ur
- enkratni intravenski odmerek 16 mg, razredčen v 50 do 100 ml fiziološke ali druge kompatibilne infuzijske raztopine (glejte poglavje 6.6), apliciran v hitri intravenski infuziji v trajanju najmanj 15 minut neposredno pred kemoterapijo. Enkratnega odmerka večjega od 16 mg se ne sme dajati, zaradi odmerka odvisnega povečanega tveganja za podaljšanje QT intervala (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Izbira načina odmerjanja mora temeljiti na stopnji emetičnosti zdravljenja.

Učinkovitost ondansetrona pri visoko emetični kemoterapiji se lahko poveča z dodatkom enkratnega intravenskega odmerka 20 mg natrijevega deksametazonfosfata, ki ga bolnik prejme pred kemoterapijo.

Za zaščito pred zakasnelo ali podaljšano emezo po prvih 24 urah, nadaljujte s peroralno aplikacijo ondansetrona še do 5 dni po ciklu terapije.

**Pediatrična populacija**

*S kemoterapijo oz. CINV (Chemotherapy-Induced nausea and Vomiting) izzvana navzea in bruhanje pri otrocih, starih 6 mesecev ali več in mladostnikih*

Odmerek za preprečevanje s kemoterapijo izzvane navzee in bruhanja je mogoče izračunati na osnovi telesne površine ali 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 Setronon je treba razredčiti v raztopini glukoze 50 mg/ml ali raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml ali drugi združljivi raztopini za infundiranje (glejte poglavje 6.6) in infundirati intravensko v ne manj kot 15 minutah.

Ni podatkov iz kontroliranih kliničnih študij o uporabi zdravila Setronon za preprečevanje pozne ali podaljšane s kemoterapijo izzvane navzee in bruhanja (CINV). O uporabi zdravila Setronon za navzeo in bruhanje, izzvana z radioterapijo, pri otrocih ni podatkov iz kontroliranih kliničnih študij.

Odmerjanje glede na telesno površino:

Ondansetron je potrebno uporabiti tik pred kemoterapijo v enem intravenskem odmerku v višini 5 mg/m<sup>2</sup>. Intravenski odmerek ne sme presežati 8 mg.

Peroralno odmerjanje se lahko uvede 12 ur kasneje in lahko traja do 5 dni (glejte preglednico 1, spodaj).

Celotni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka pri odraslih, tj. 32 mg.

Preglednica 1: *Odmerjanje za kemoterapijo na osnovi telesne površine – otroci, stari ≥ 6 mesecev in mladostniki*

telesna površina	1. dan <sup>a,b</sup>	2. do 6. dan <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 mg v sirupu* ali v tableti po 12 urah	2 mg v sirupu* vsakih 12 ur
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4 mg v sirupu* ali v tableti po 12 urah	4 mg v sirupu* ali v tableti vsakih 12 ur

<sup>a</sup> intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg

<sup>b</sup> celotni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka pri odraslih, tj. 32 mg

\* Zdravilo Setronon v obliki tablete ali sirupa v RS nima dovoljenja za promet.

#### Odmerjanje glede na telesno maso:

Pri odmerjanju glede na telesno maso je celotni dnevni odmerek večji kot pri odmerjanju glede na telesno površino (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ondansetron je potrebno uporabiti tik pred kemoterapijo v enem intravenskem odmerku v višini 0,15 mg/kg. Intravenski odmerek ne sme presegati 8 mg.

V razmiku 4 ur je mogoče uporabiti dva dodatna intravenska odmerka. Celotni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka za odrasle, tj. 32 mg.

Peroralno odmerjanje se lahko začne 12 ur kasneje in lahko traja do 5 dni (glejte preglednico 2, spodaj).

Preglednica 2: *Odmerjanje za kemoterapijo na osnovi telesne mase – otroci, stari  $\geq$  6 mesecev in mladostniki*

telesna masa	1. dan <sup>a,b</sup>	2. do 6. dan <sup>b</sup>
$\leq 10$ kg	do 3 odmerke po 0,15 mg/kg v 4-urnih intervalih	2 mg v sirupu* vsakih 12 ur
$> 10$ kg	do 3 odmerke po 0,15 mg/kg v 4-urnih intervalih	4 mg v sirupu* ali v tableti vsakih 12 ur

<sup>a</sup> intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg

<sup>b</sup> celotni dnevni odmerek ne sme preseči odmerka za odrasle, tj. 32 mg

\* Zdravilo Setronon v obliki tablete ali sirupa v RS nima dovoljenja za promet.

#### *Starostniki*

Bolniki, starejši od 65 let, ondansetron dobro prenašajo. Prilagajanje odmerjanja ali načina aplikacije ni potrebno.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Prilagajanje odmerjanja ali načina aplikacije ni potrebno.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z zmerno do težko okvaro jeter je očistek ondansetrona znatno manjši, njegov razpolovni čas v serumu pa znatno daljši. Svetujemo, da ne presežete odmerka 8 mg dnevno. Priporočamo uporabo farmacevtskih oblik za parenteralno ali peroralno uporabo.

### **Preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja**

#### *Odrasli*

Za preprečevanje pooperativne slabosti in bruhanja lahko ondansetron aplicirate peroralno, intravensko ali intramuskularno.

Ondansetron lahko aplicirate v enkratnem odmerku 4 mg intramuskularno ali s počasnim intravenskim injiciranjem ob uvedbi anestezije.

Za zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja priporočamo enkratni odmerek 4 mg intramuskularno ali s počasnim intravenskim injiciranjem.

#### *Pediatrična populacija*

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

Za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih s kirurškim posegom v splošni anesteziji, lahko ondansetron v enkratnem odmerku aplicirate s počasnim intravenskim injiciranjem

(ne manj kot 30 sekund) v odmerku od 0,1 mg/kg do največ 4 mg pred, ob ali po uvedbi anestezije.

Za zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih po kirurškem posegu v splošni anesteziji lahko aplicirate ondansetron v enkratnem odmerku s počasnim intravenskim injiciranjem (ne manj kot 30 sekund) v odmerku 0,1 mg/kg do največ 4 mg.

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

#### *Starostniki*

Izkušnje z uporabo ondansetrona pri preprečevanju in zdravljenju pooperativne slabosti in bruhanja pri starostnikih so omejene. Bolniki, starejši od 65 let, ki prejemajo kemoterapijo, ondansetron dobro prenašajo.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Prilaganje odmerjanja ali načina aplikacije ni potrebno.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z zmerno do težko okvaro jeter je očistek ondansetrona znatno manjši, njegov razpolovni čas v serumu pa znatno daljši. Svetujemo, da ne presežete odmerka 8 mg dnevno. Priporočamo uporabo farmacevtskih oblik za parenteralno ali peroralno uporabo.

#### *Bolniki z zmanjšano presnovo sparteina in debrisokvina*

Razpolovni čas izločanja ondansetrona pri bolnikih z zmanjšano presnovo sparteina in debrisokvina ni spremenjen. Raven učinkovine v krvi po večkratnem odmerjanju je enaka ravni učinkovine v krvi pri splošni populaciji. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Zdravilo Setronon ni na razpolago v peroralni obliki.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte poglavje 4.5).

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

Pri bolnikih, preobčutljivih na druge selektivne antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah na ondansetron. Respiratorne dogodke je treba zdraviti simptomatično, zdravnik pa mora biti posebno pozoren nanje kot na prekursorje preobčutljivostnih reakcij.

Ondansetron podaljša QT interval v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 5). Poleg tega so v obdobju trženja zdravila, poročali o pojavu torsade de pointes pri bolnikih, ki so jemali ondansetron. Zato se izogibajte uporabi ondansetrona pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšanega QT intervala. Potrebna je previdnost pri uporabi ondansetrona pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se lahko pojavi podaljšan QT interval, kongestivno srčno popuščanje, bradikardija ali pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje QT intervala ali pa pri bolnikih z motnjami ravnovesja elektrolitov.

Pred pričetkom zdravljenjem z ondansetronom je potrebno uravnati hipokaliemijo in hipomagnezijo.

V obdobju trženja zdravila so bili opisani primeri serotoninškega sindroma ((vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčno-mišičnimi nenormalnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI)). Če je sočasno zdravljenje z ondansetronom in drugimi serotonergičnimi zdravili klinično upravičeno, je potrebno bolnika opazovati.

Ondansetron upočasni peristaltiko debelega črevesa, zato svetujemo, da bolnike z znaki subakutne zapore črevesja po aplikaciji ondansetrona skrbno spremljate.

Pri bolnikih pri katerih je bila izvedena adenotonzilarna operacija, lahko uporaba ondansetrona za preprečevanje občutka slabosti in bruhanja, prikrije okultno krvavitev. Zato je potrebno take bolnike pozorno spremljati.

### **Pediatrična populacija**

Pediatrične bolnike, ki se sočasno zdravijo z ondansetronom in hepatotoksičnimi kemoterapevtiki je potrebno natančno kontrolirati glede okvarjenega delovanja jeter.

S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje (CINV):

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. Navzkrižna primerjava med študijami nakazuje podobno učinkovitost obeh shem (glejte poglavje 5.1).

Pri odmerku 8 ml oziroma 16 mg vsebuje zdravilo 1,16 mmol (26,8 mg) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

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

Dokazov, da ondansetron inducira ali inhibira presnovo zdravil, ki se običajno odmerjajo sočasno, ni. Specifične raziskave so pokazale, da ondansetron nima interakcij kadar se jemlje skupaj z alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfinom, lignokainom, tiopentalom ali propofolom.

Ondansetron se presnavlja s pomočjo jetrnih encimov citokroma P-450 (CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2). Zaradi večjega števila presnovnih encimov, ki lahko presnovijo ondansetron, inhibicijo ali zmanjšanje aktivnosti enega encima (npr. genetsko pomanjkanje CYP2D6) običajno kompenzirajo drugi encimi, kar ima za posledico majhno oziroma nesignifikantno spremembo celokupnega očistka ondansetrona in ne zahteva prilagajanje odmerka.

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

Pri bolnikih, ki so prejeli močne induktorje CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin in rifampicin), se je očistek peroralno danega ondansetrona povečal, koncentracija ondansetrona v krvi pa zmanjšala.

#### ***Tramadol***

Podatki iz manjših raziskav kažejo, da lahko ondansetron zmanjša analgetično delovanje tramadola.

Sočasna uporaba ondansetrona in zdravil, ki podaljšujejo QT interval lahko povzroči dodatno podaljšanje QT intervala.

Sočasna uporaba ondansetrona in kardiotoksičnih zdravil (npr. antraciklinov kot so doksorubicin, daunorubicin ali trastuzimab), antibiotikov (kot sta eritromicin ali ketokonazol), antiaritmikov (kot npr. amiodaron) in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (kot sta atenolol in timolol) lahko poveča tveganje za pojav aritmij (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so bili opisani primeri serotoninskega sindroma ((vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčno-mišičnimi nenormalnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s SSRI in SNRI). (Glejte poglavje 4.4.).

#### ***Apomorfin***

Poročali so o globoki hipotenziji in izgubi zavesti ob sočasni uporabi ondansetrona in apomorfinjevega hidroklorida. Zato je sočasna uporaba z apomorfinjevim hidrokloridom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Varnost uporabe ondansetrona med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Ocene na osnovi raziskav na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega škodljivega vpliva na razvoj zarodka ali ploda, na potek gestacije ter perinatalni in postnatalni razvoj, vendar na podlagi raziskav na živalih ne moremo povsem napovedati odziva pri ljudeh. Zato ondansetron nosečnicam odsvetujemo.

### Dojenje

V raziskavah na živalih so zabeležili, da ondansetron prehaja v mleko, zato materam, ki prejemajo ondansetron, dojenje odsvetujemo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V raziskavah psihomotoričnih sposobnosti ondansetron ni zmanjšal psihofizičnih sposobnosti bolnikov in ni povzročil sedacije. Glede na farmakologijo ondansetrona ni pričakovati škodljivih učinkov na takšne dejavnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

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:	$< 1/10.000$
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Zelo pogosti, pogosti in občasni neželeni učinki so bili večinoma zabeleženi v kliničnih raziskavah, upoštevaje incidenco pri placebu. Redki in zelo redki neželeni učinki so bili večinoma zabeleženi s spontanimi poročili v obdobju trženja zdravila.

Spodaj navedena pogostnost pojava neželenih učinkov je bila določena ob uporabi standardnih priporočenih odmerkov ondansetrona. Profili neželenih učinkov, ki so se pojavili pri otrocih in mladostnikih so primerljiv s profili pri odraslih.

### Bolezni imunskega sistema

Redki: takojšnje preobčutljivostne reakcije, ki so včasih hude, vključno z anafilaksijo

### Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: konvulzije, motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi reakcijami kot so distonija, okulogirna kriza in diskinezija), opaženih brez dokončnih dokazov o trajnih kliničnih posledicah

Redki: omotica med hitro intravensko aplikacijo

### Očesne bolezni

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

Zelo redki: prehodna slepota, predvsem med intravensko aplikacijo

Slepota je pri večini poročenih primerov izginila v 20 minutah. Večina bolnikov je prejela kemoterapijo, vključno s cisplatinom. Pri nekaterih primerih so prehodno slepoto povezali s kortikalnim izvorom.

### Srčne bolezni:

Občasni: aritmije, bolečina v prsih z ali brez depresije segmenta ST, bradikardija

Redki: podaljšanje QTc intervala (vključno z torsade de pointes)

Žilne bolezni:

Pogosti: občutek toplote ali vročinski obliv

Občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kolcanje

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: asimptomatsko zvečanje vrednosti jetrnih testov

Običajno so jih zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: lokalne reakcije na mestu injiciranja

Pediatrična populacija

Profili neželenih učinkov, ki so se pojavili pri otrocih in mladostnikih so primerljivi s profili 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](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

**4.9 Preveliko odmerjanje**Simptomi in znaki

Podatkov o prevelikem odmerjanju ondansetrona je malo. V večini primerov so bili znaki podobni tistim, ki so bili opisani pri bolnikih, ki so prejeli priporočene doze (glejte poglavje 4.8). Ob prevelikih odmerkih so zabeležili motnje vida, hudo zaprtje, hipotenzijo in vazovagalno sinkopo s prehodnim AV blokom druge stopnje.

Ondansetronon podaljša QT interval v odvisnosti od odmerka. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljati EKG.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za ondansetron ni, zato pri prevelikem odmerku svetujemo simptomatsko in podporno zdravljenje.

Uporaba ipekakuanja v primeru prevelikega odmerjanja ni priporočljiva, saj je malo verjetno, da se bodo bolniki na zdravljenje odzvali, in sicer zaradi antiemetičnega učinka samega ondansetrona.

Pediatrična populacija

Poročali so o pediatričnih primerih, ki so združljivi s serotoninim sindromom, po nenamernem prevelikem odmerjanju ondansetrona peroralno (prekoračeno predvideno jemanje 4 mg/kg) pri dojenčkih in otrocih starih od 12 mesecev do 2 let.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI****5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotoninim

5-HT<sub>3</sub>-receptorjev. Oznaka ATC: A04AA01.

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

Kemoterapevtiki in radioterapija lahko povzročijo sproščanje serotonina v prebavnem traktu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnega nitja vagusa prek 5-HT<sub>3</sub> receptorjev. Ondansetron zavre navedeni refleks.

Aktivacija aferentnega nitja vagusa lahko povzroči tudi sproščanje serotonina v *arei postremi*, ki leži na dnu četrtega ventrikla, kar spodbudi bruhanje preko centralnega mehanizma. Delovanje ondansetrona pri preprečevanju slabosti in bruhanja, ki sta posledici citotoksične kemoterapije ali radioterapije, je verjetno posledica antagonističnega delovanja na 5-HT<sub>3</sub> receptorje tako v perifernem kot v osrednjem živčnem sistemu. Mehanizmi delovanja ondansetrona pri preprečevanju postoperativne slabosti in bruhanja niso znani, vendar so verjetno podobni kot pri slabosti in bruhanju, ki sta posledici citotoksičnega zdravljenja.

Ondansetron ne vpliva na plazemsko koncentracijo prolaktina.

Njegova vloga pri bruhanju, izzvanem z opiaty, še ni znana.

Učinek ondansetrona na QT interval so ocenili v dvojno slepi, randomizirani s placebom in moksifloksacinom, kontrolirani, navzkrižni študiji pri 58 zdravih odraslih moških in ženskah. Odmerki ondansetrona so bili 8 mg in 32 mg aplicirani v intravenski infuziji v trajanju 15 minut. Pri najvišjem preskušanem odmerku 32 mg je bila najvišja srednja vrednost (zgornja meja intervala zaupanja 90 %) razlike intervala QTcF od placeba po osnovnem popravku 19,6 (21,5) milisekunde. Pri najnižjem preskušanem odmerku 8 mg pa je bila najvišja srednja vrednost (zgornja meja intervala zaupanja 90 %) razlike intervala QTcF od placeba po osnovnem popravku 5,8 (7,8) milisekunde. V tej študiji niso bile opravljene meritve QTcF intervala pri več kot 480 milisekundah in nobeno podaljšanje QTcF intervala ni bilo višje od 60 milisekund. Nobene statistično pomembne spremembe niso bile opažene pri elektrokardiografskih meritvah PR ali QRS intervalov.

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). Po kemoterapiji sta obe skupini 3 dni prejemale 4 mg sirupa ondansetrona dvakrat na dan. Neželeni dogodki 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.

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.

### Pooperativna 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 3.

Preglednica 3: Preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih - terapevtski odziv v 24 urah

Študija	Končna točka	Ondansetron %	Placebo	Vrednost p
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 slabosti	60	47	0,004

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Ondansetron se po peroralni aplikaciji popolnoma absorbira iz prebavil s pasivno difuzijo. Metabolizira se ob prvem prehodu skozi jetra. Največjo plazemsko koncentracijo 30 ng/ml doseže približno 1,5 ure po zaužitju odmerka 8 mg. Pri odmerkih, večjih od 8 mg, povečanje sistemske izpostavljenosti učinkovini ni linearno z večanjem odmerka temveč večje, kar kaže na zmanjšanje obsega metabolizma pri prvem prehodu skozi jetra pri večjih peroralnih odmerkih. Hrana rahlo zveča biološko uporabnost zdravila, antacidi pa nanjo ne vplivajo. V raziskavah s starejšimi zdravimi prostovoljci so zabeležili blago, klinično nepomembno zvečanje peroralne biološke uporabnosti (65 %) in razpolovne dobe (5 ur), ki sta bili povezani s starostjo. Pri porazdelitvi ondansetrona v telesu so zabeležili razlike med spoloma. Hitrost in obseg absorpcije po peroralni aplikaciji sta pri ženskah večja, celokupni očistek in volumen porazdelitve pa manjša (preračunano na telesno maso) kot pri moških.

### *Porazdelitev*

Porazdelitev ondansetrona po peroralni, intramuskularni in intravenski aplikaciji je podobna, z razpolovno dobo približno 3 ure in volumnom porazdelitve približno 140 l v ravnotežnem stanju. Po intramuskularni in intravenski aplikaciji ondansetrona je sistemska izpostavljenost učinkovini enaka. Po intravenski infuziji 4 mg ondansetrona, dani v 5 minutah, je največja plazemska koncentracija približno 65 ng/ml. Pri intramuskularni uporabi ondansetrona pa dosežemo največjo plazemsko koncentracijo približno 25 ng/ml v 10 minutah po injiciranju zdravila.

Vezava ondansetrona na beljakovine plazme ni visoka (70-76 %).

### *Biotransformacija*

Iz systemskega krvnega obtoka se izloči predvsem s presnovo v jetrih prek več encimskih sistemov. Manj kot 5 % absorbirane količine se izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Odsotnost encima CYP2D6 (genetski polimorfizem pri presnovi debrisoquina) ne vpliva na farmakokinetične parametre ondansetrona. Tudi pri večkratnem odmerjanju se farmakokinetični parametri ondansetrona ne spremenijo.

### *Izločanje*

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina od 0,25 do 1 ml/s) sta po intravenski aplikaciji celokupni očistek in volumen porazdelitve zmanjšana, kar povzroči blago, a klinično nepomembno zvečanje razpolovne dobe izločanja (5,4 h). Raziskava pri bolnikih s težko okvaro ledvic na hemodializi (preiskave so opravili med dializami) je pokazala, da so farmakokinetični parametri pri intravenski aplikaciji praktično nespremenjeni.

### *Posebne skupine bolnikov*

Raziskave pri starostnikih in bolnikih z okvaro ledvic so bile omejene le na intravensko ali peroralno aplikacijo ondansetrona.

Po peroralni, intravenski ali intramuskularni aplikaciji pri bolnikih s hudo okvaro jeter se celokupni očistek ondansetrona znatno zmanjša, razpolovna doba izločanja pa se močno podaljša (15 do 32 h). Peroralna biološka uporabnost se zaradi zmanjšanega predsistemskega metabolizma približa 100 %.

### *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 sistemska 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 bolnikov (starih od 3 do 12 let), v podobnih odmerkih, kot je prikazano v Preglednici 4. Ta izpostavljenost (AUC) se ujema z razmerjem izpostavljenost-učinkovitost, predhodno opisanim pri pediatričnih onkoloških bolnikov, ki je pokazala 50 do 90 % delež odziva z vrednostmi AUC<sub>inf</sub> od 170 do 250 ng.h/ml.

Preglednica 4: Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikov 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 1	operacija (0,1 ali 0,2 mg/kg)	1 do 4 mesece	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 FK <sup>2,3</sup>	rak/operacija (0,15 mg/kg na 4 h/ 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 4 h)	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).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dodatnih predkliničnih podatkov, ki bi bile pomembni za predpisovalca in ne bi bili že vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat (E 330)  
natrijev citrat (E 331)  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljeno raztopino shranjujte do 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pripravljene raztopine glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

*Setronon 2 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje:*

škatla s 5 steklenimi ampulami (steklo tipa I po Ph.Eur.) po 2 ml v pretisnem omotu

škatla s 5 steklenimi ampulami (steklo tipa I po Ph.Eur.) po 4 ml v pretisnem omotu

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

Setronon raztopino za injiciranje/infundiranje ne smete sterilizirati v avtoklavu.

Kompatibilnost z raztopinami za intravensko injiciranje/infundiranje:

Setronon raztopini za injiciranje/infundiranje lahko dodate le navedene raztopine:

- 0,9 % (m/v) raztopino natrijevega klorida
- 5 % (m/v) raztopino glukoze,
- 10 % (m/v) raztopino manitola,
- Ringerjevo raztopino,
- 0,3 % (m/v) raztopino kalijevega klorida in 0,9 % (m/v) raztopino natrijevega klorida,
- 0,3 % (m/v) raztopino kalijevega klorida in 5 % (m/v) raztopino glukoze.

V skladu z dobro lekarniško prakso priporočamo, da Setronon raztopino za injiciranje/infundiranje pripravite tik pred uporabo. Pripravljeno raztopino lahko shranjujete do 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Raziskave kompatibilnosti so opravili v polivinilkloridnih infuzijskih vrečkah in v polivinilkloridnih infuzijskih sistemih. Ustrezno stabilnost lahko dosežemo tudi z uporabo polietilenskih infuzijskih vrečk ali steklenicah tipa 1. Razredčene raztopine ondansetrona v 0,9 % (m/v) raztopini natrijevega klorida ali 5 % (m/v) raztopini glukoze so stabilne v polipropilenskih brizgah, zato bo tudi Setronon raztopina za injiciranje/infundiranje, razredčena s kompatibilnimi raztopinami, najverjetneje stabilna v polipropilenskih brizgah.

*Kompatibilnost z drugimi zdravili:* zdravilo Setronon lahko aplicirate z intravenskim infundiranjem s hitrostjo 1 mg/h iz infuzijske vrečke ali iz črpalke za brizgalko. V Y-nastavek infuzijskega sistema za ondansetron lahko pri koncentracijah ondansetrona od 16 µg/ml do 160 µg/ml (npr. 8 mg/500 ml in 8 mg/50 ml) aplicirate:

- *cisplatin:* v koncentracijah do 0,48 mg/ml (npr. 240 mg v 500 ml), apliciran v času od 1 do 8 ur.
- *5-fluorouracil:* v koncentracijah do 0,8 mg/ml (npr. 2,4 g v 3 l ali 400 mg v 500 ml), apliciran s hitrostjo najmanj 20 ml na uro (500 ml na 24 ur). Večje koncentracije 5-fluorouracila lahko povzročijo obarjanje ondansetrona. Raztopina 5-fluorouracila za intravensko infundiranje lahko poleg drugih kompatibilnih pomožnih snovi vsebuje do 0,045 % (m/v) magnezijevega klorida.
- *karboplatin:* v koncentracijah od 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (npr. 90 mg v 500 ml do 990 mg v 100 ml), apliciran v času od 10 minut do 1 ure.
- *etoposid:* v koncentracijah od 0,14 mg/ml do 0,25 mg/ml (npr. od 72 mg v 500 ml do 250 mg v 1 l), apliciran v času od 30 minut do 1 ure.
- *ceftazidim:* odmerek od 250 mg do 2000 mg, raztopljen v vodi za injekcije v skladu s priporočili proizvajalca (npr. 2,5 ml za 250 mg ali 10 ml za 2 g ceftazidima), apliciran z enkratnim intravenskim injiciranjem v približno 5 minutah.
- *ciklofosfamid:* odmerek od 100 mg do 1 g, raztopljen z vodo za injekcije (5 ml za 100 mg ciklofosfamida) v skladu s priporočili proizvajalca, apliciran z enkratnim intravenskim injiciranjem v približno 5 minutah.
- *doksorubicin:* odmerek od 10 do 100 mg, raztopljen z vodo za injekcije (5 ml za 10 mg doksorubicina) v skladu s priporočili proizvajalca, apliciran z enkratnim intravenskim injiciranjem v približno 5 minutah.
- *deksametazon:* 20 mg deksametazonfosfata, natrijeve soli, lahko aplicirate s počasnim intravenskim injiciranjem v 2 do 5 minutah v Y-nastavek infuzijskega sistema, ob sočasni aplikaciji 8 ali 16 mg ondansetrona, razredčenega s 50 do 100 ml kompatibilne raztopine, v

približno 15 minutah. Deksametazonfosfat, natrijevo sol, in ondansetron lahko apliciramo s skupnim setom za intravensko aplikacijo, pri čemer dosežemo koncentracije deksametazonfosfata, natrijeve soli, od 32 µg do 2,5 mg/ml in ondansetrona od 8 µg do 1 mg/ml.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Pot k sejmišču 35  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Slovenija

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

H/04/01412/001-002

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

Datum prve pridobitve: 16.02.2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 22.04.2009

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

20.04.2016