

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ondansetron Baxter 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 2 mg ondansetrona v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata.

Ena 2 ml steklena ampula (2 ml raztopine) vsebuje 4 mg ondansetrona v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata v vodni raztopini za intramuskularno ali intravensko uporabo.

Ena 5 ml steklena ampula (vsebuje 4 ml raztopine) vsebuje 8 mg ondansetrona v obliki ondansetronijevega klorida dihidrata v vodni raztopini za intramuskularno ali intravensko uporabo

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 3,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Brezbarvna, bistra raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravilo Ondansetron Baxter je indicirano za obvladovanje navzee in bruhanja, ki ju povzročata citotoksična kemoterapija ali radioterapija. Zdravilo Ondansetron Baxter je indicirano za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja.

Pediatrična populacija:

Zdravilo Ondansetron Baxter je indicirano za obvladovanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja pri otrocih, starejših od 6 mesecev ter za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih, starejših od 1 meseca.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije ali radioterapije

Odrasli:

Emetogeni potencial zdravljenja rakavih obolenj je odvisen od odmerkov in kombinacije izbranih režimov kemoterapije in radioterapije. Pot uporabe in odmerki zdravila Ondansetron Baxter sta lahko prilagodljiva v razponu odmerkov od 8 mg do 32 mg dnevno in izbrana, kot je opisano v nadaljevanju.

Emetogena kemoterapija in radioterapija:

Ondansetron se lahko daje rektalno, peroralno (tablete ali sirup), intravensko ali intramuskularno.

Večina bolnikov, ki prejema emetogeno kemoterapijo ali radioterapijo, najprej prejme odmerek 8 mg zdravila Ondansetron Baxter v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularne injekcije neposredno pred začetkom terapije, ki mu nato sledi 8 mg odmerka zdravila peroralno vsakih 12 ur.

Za zaščito pred zakasnelo ali podaljšano emezo po prvih 24 urah, se peroralna ali rektalna aplikacija ondansetrona nadaljuje še do 5 dni po ciklu terapije.

Močno emetogena kemoterapija:

Bolnikom, ki prejemajo močno emetogeno kemoterapijo (na primer velike odmerke cisplatina), se ondansetron daje peroralno, rektalno, intravensko ali intramuskularno.

Pokazalo se je, da je v prvih 24 urah kemoterapije ondansetron enako učinkovit v vseh opisanih shemah odmerjanja:

- enkratni odmerek 8 mg v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularne injekcije neposredno pred kemoterapijo,
- odmerek 8 mg ondansetrona v obliki počasne intravenske injekcije (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularne injekcije neposredno pred začetkom kemoterapije, ki mu sledita še dva 8 mg intravenska (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularna odmerka v razmiku 4 ur ali pa neprekinjena intravenska infuzija 1 mg/h, ki traja do 24 ur,
- največji začetni intravenski odmerek 16 mg razredčen v 50 do 100 ml fiziološke raztopine ali druge kompatibilne infuzijske raztopine (glejte poglavje 6.6) in infundiran v obdobju najmanj 15 minut, neposredno pred kemoterapijo. Začetnemu odmerku zdravila Ondansetron Baxter lahko sledita še dva 8 mg intravenska odmerka (ne manj kot 30 sekund) ali intramuskularna odmerka v razmiku 4 ur.
- dajanje posameznega odmerka, večjega od 16 mg ni dovoljeno, saj obstaja tveganje od odmerka odvisnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Izbira sheme odmerjanja zdravila mora temeljiti na stopnji emetogenosti zdravljenja.

Učinkovitost ondansetrona pri močno emetogeni kemoterapiji se lahko poveča z dodatkom enkratnega intravenskega odmerka 20 mg deksametazona (deksametazon natrijev fosfat), ki ga bolnik prejme pred kemoterapijo.

Za zaščito pred pozno ali podaljšano emezo, ki se pojavi po prvih 24 urah, se še do 5 dni po zaključenem ciklusu zdravljenja priporoča drug način aplikacije ondansetrona.

Pediatrična populacija:

Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije pri otrocih, starejših od 6 mesecev, in mladostnikih

Odmerek za zdravljenje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja se izračuna na podlagi telesne površine (TP) ali telesne mase – glejte spodaj. V kliničnih študijah pri pediatrični populaciji, je bil ondansetron razredčen v 25 do 50 ml fiziološke raztopine oz. v ostalih kompatibilnih infuzijskih raztopinah in dan preko intravenske infuzije v trajanju najmanj 15 minut. Odmerjanje na podlagi telesne mase dosega višje dnevne odmerke v primerjavi z odmerjanjem na podlagi TP (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Ondansetron Baxter naj se razredči v 5% raztopini dekstroze ali 0,9% raztopini natrijevega klorida oz. v ostalih kompatibilnih infuzijskih raztopinah (glejte poglavje 6.6) ter da v obliki intravenske infuzije v trajanju najmanj 15 minut.

Podatkov iz nadzorovanih kliničnih raziskav o uporabi ondansetrona pri preprečevanju zakasnjene ali podaljšane navzee in bruhanja, povzročenih zaradi kemoterapije ni na voljo. Na voljo tudi ni podatkov iz nadzorovanih kliničnih raziskav o uporabi ondansetrona pri z radioterapijo povzročeni navzei in bruhanju pri otrocih.

Odmerjanje glede na TP:

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

Peroralno odmerjanje se lahko prične po dvanajstih urah in se lahko nadaljuje do 5 dni (Preglednica 1)

Skupni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle (32 mg).

Preglednica 1: Odmerjanje na podlagi TP pri kemoterapiji – otroci, starejši od 6 mesecev, in mladostniki

Telesna površina	1.dan (a,b)	2. – 6. dan(b)
<0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg v sirupu po 12 urah	2 mg v sirupu vsakih 12 ur
≥0.6 m ² do ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg v sirupu ali tableti po 12 urah	4 mg v sirupu ali tableti vsakih 12 ur

> 1.2 m ²	5 mg/m ² ali 8 mg i.v. plus 8 mg v sirupu ali tableti po 12 urah	8 mg v sirupu ali tableti vsakih 12 ur
----------------------	---	--

a intravenski odmerek ne sme preseči 8mg

b skupni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle (32 mg)

Odmerjanje glede na telesno maso:

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

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

Dva sledeča intravenska odmerka se lahko data v 4-urnih razmikih. S peroralnim odmerjanjem se lahko prične po dvanajstih urah in se lahko nadaljuje do 5 dni (Preglednica 2)

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

Preglednica 2: Odmerjanje na podlagi telesne mase pri kemoterapiji – otroci, starejši od 6 mesecev in mladostniki

Telesna masa	1.dan (a,b)	2. – 6. dan(b)
≤ 10 kg	največ 3 odmerki 0,15 mg/kg v 4-urnih razmikih	2 mg v sirupu vsakih 12 ur
>10 kg	največ 3 odmerki 0,15 mg/kg v 4-urnih razmikih	4 mg v sirupu ali tableti vsakih 12 ur

a intravenski odmerek ne sme preseči 8mg

b skupni odmerek v obdobju 24 ur (prejet v razdeljenih odmerkih) ne sme preseči odmerka za odrasle (32 mg)

Starostniki:

Pri bolnikih starih od 65 do 74 let lahko sledimo odmerjanju za odrasle. Vse intravenske odmerke je potrebno razredčiti v 50 do 100 ml fiziološke raztopine ali druge kompatibilne infuzijske raztopine (glejte poglavje 6.6) in infundirati v 15 minutah.

Pri bolnikih starih 75 let in več, začetni intravenski odmerek zdravila Ondansetron Baxter ne sme preseči 8 mg. Vse intravenske odmerke je potrebno razredčiti v 50 do 100 ml fiziološke raztopine ali druge kompatibilne infuzijske raztopine (glejte poglavje 6.6) in infundirati v 15 minutah. Začetnemu odmerku 8 mg lahko sledita dva nadaljnja intravenska odmerka po 8 mg, ki sta infundirana v 15 minutah, v razmiku vsaj 4 ur (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Dnevne odmerka, pogostnosti odmerjanja ali načina uporabe ni potrebno prilagajati.

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 ne sme preseči 8 mg, zato je priporočena parenteralna ali peroralna uporaba.

Bolniki z moteno presnovo sparteina in debrizokvina

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in debrizokvin, se razpolovni čas izločanja ondansetrona ne spremeni, zato je tudi stopnja izpostavljenosti zdravilu pri večkratnem odmerjanju enaka kot pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

Pooperativna navzea in bruhanje

Odrasli:

Za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja se ondansetron lahko uporablja peroralno ali v obliki intravenske ali intramuskularne injekcije.

Pred uvodom v anestezijo lahko bolnik prejme enkratni odmerek 4 mg ondansetrona v obliki intramuskularne ali počasne intravenske injekcije.

Za zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja se priporoča enkratni odmerek 4 mg ondansetrona intramuskularno ali v obliki počasne intravenske injekcije.

Pediatrična populacija:

Pooperativna slabost in bruhanje pri otrocih, starejših od 1 meseca, in mladostnikih

Za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih s kirurškim posegom v splošni anesteziji se enkratni odmerek ondansetrona lahko daje v obliki počasne intravenske injekcije (najmanj 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 po operaciji pri otrocih s kirurškim posegom v splošni anesteziji se enkratni odmerek ondansetrona lahko daje v obliki počasne intravenske injekcije (najmanj 30 sekund) v odmerku 0,1 mg/kg do največ 4 mg.

Podatkov o uporabi ondansetrona pri zdravljenju pooperativne navzee in bruhanja pri otrocih, mlajših od 2 let ni na voljo.

Starostniki:

Izkušnje z uporabo ondansetrona za preprečevanje in zdravljenje pooperativne navzee in bruhanja pri starostnikih so omejene, vendar pa bolniki, starejši od 65 let, ki se zdravijo s kemoterapijo, ondansetron dobro prenašajo.

Bolniki z okvaro ledvic

Dnevnega odmerka, pogostnosti odmerjanja ali načina uporabe ni potrebno prilagajati.

Bolniki z okvaro jeter

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

Bolniki z moteno presnovo sparteina in deprizokvina

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo spartein in deprizokvin, se razpolovni čas izločanja ondansetrona ne spremeni, zato je tudi stopnja izpostavljenosti zdravilu pri večkratnem odmerjanju enaka kot pri splošni populaciji. Prilagajanje dnevnih odmerkov ali pogostnosti odmerjanja ni potrebno.

Način uporabe

Za intravensko injekcijo, intravensko infuzijo po razredčitvi ali intramuskularno dajanje.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ondansetron ali druge selektivne antagoniste 5-HT₃ receptorjev (granisetron, dolasetron) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so bili preobčutljivi na druge selektivne antagoniste 5-HT₃ receptorjev, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah na ondansetron.

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 pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, bili v obdobju trženja opisani primeri 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, vključno z bolniki z motnjami elektrolitov, kongestivnim srčnim popuščanjem, bradikardnimi motnjami srčnega ritma ter bolniki, ki prejemajo druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje QT ali motnje elektrolitov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ondansetronom, so poročali o primerih miokardne ishemije. Pri nekaterih bolnikih, zlasti pri intravenskem dajanju, so se simptomi pojavili takoj po dajanju ondansetrona. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome miokardne ishemije.

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 živčnوميšičnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi

zaviralci privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors) in zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI – serotonin noradrenaline reuptake inhibitors)). 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 skrbno spremljati.

Pri bolnikih po adeno-tonzilektomiji lahko uporaba ondansetrona za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja prikrije znake okultne krvavitve. Zato je treba bolnike po tovrstnih operacijah po uporabi ondansetrona skrbno spremljati.

Pediatrična populacija

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

Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije

Če se odmerki računajo na podlagi telesne mase (mg/kg) in se 3 odmerki aplicirajo v 4-urnih razmikih, skupni dnevni odmerek presega enkratni odmerek 5 mg/m², ki mu sledi en peroralni odmerek. V kliničnih raziskavah primerjave učinkovitosti teh dveh različnih režimov odmerjanja niso raziskali. Navzkrižna primerjava raziskav kaže podobno učinkovitost obeh režimov (poglavje 5.1)

To zdravilo vsebuje 2,52 mmol (57,6 mg) natrija na največji dnevni odmerek 32 mg. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov, da bi ondansetron pospeševal ali zaviral presnovo zdravil, ki se pogosto uporabljajo sočasno z njim. Posebne raziskave so pokazale, da pri sočasnem jemanju z alkoholom, temazepamom, furosemidom, tramadolom, alfentanilom, propofolom, morfinom, lidokainom ali tiopentalom ni farmakokinetičnih interakcij.

Ondansetron se presnavlja s pomočjo več jetrnih encimov citokroma P-450 (CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2). Zaradi večjega števila presnovnih encimov, ki lahko presnavljajo ondansetron, zaviranje ali zmanjšanje aktivnosti enega encima (npr. dedno pomanjkanje encima CYP2D6) običajno kompenzira delovanje drugih encimov. Očistek ondansetrona in potreba po spremembi odmerka sta zaradi tega le malenkostno ali nepomembno spremenjena.

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi ondansetrona in zdravil, ki podaljšujejo QT interval in/ali povzročijo motnje elektrolitov (glejte poglavje 4.4)

Uporaba zdravila Ondansetron Baxter skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, lahko povzroči dodatno podaljšanje intervala QT. Sočasna uporaba zdravila Ondansetron Baxter s kardiotoksičnimi zdravili (npr. antraciklini (kot sta doksorubicin, daunorubicin) ali trastuzumabom), antibiotiki (kot npr. eritromicin), antimikotiki (kot npr. 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).

Serotoninergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

V obdobju trženja zdravila so bili opisani primeri bolnikov s serotoninskim sindromom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nepravilnostmi) po sočasni uporabi ondansetrona in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI in SNRI). (glejte poglavje 4.4)

Apomorfin

Na podlagi poročil hude hipotenzije in izgube zavesti pri sočasni uporabi ondansetrona in apomorfinijevega hidroklorida, je sočasna uporaba z apomorfinom kontraindicirana.

Fenitoin, karbamazepin in rifampicin:

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin in rifampicin), se je očistek ondansetrona povečal, koncentracija ondansetrona v krvi pa zmanjšala.

Tramadol

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

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 na ljudeh obstaja sum, da ondansetron povzroča orofacialne malformacije, kadar se jemlje v prvem trimesečju nosečnosti.

V kohortni študiji, v kateri so spremljali 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-odstotni 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.

Ondansetron se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti.

Dojenje

Testi so pokazali, da ondansetron prehaja v mleko živali. Materam, ki prejemajo ondansetron, se dojenje odsvetuje.

Plodnost

O vplivu ondansetrona na plodnost pri ljudeh ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Rezultati testov psihofizične sposobnosti so pokazali, da ondansetron ne zmanjša učinkovitosti niti ne povzroča sedacije.

Glede na farmakologijo ondansetrona škodljivi vplivi na te aktivnosti niso pričakovani.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene 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 neželeni učinki so bili večinoma opaženi v kliničnih raziskavah. Upoštevana je tudi pogostnost pojavljanja na placebo.

Redki in zelo redki neželeni učinki so bili večinoma zabeleženi iz spontanih poročil v obdobju trženja zdravila.

Navedene pogostnosti so ocenjene pri običajnih priporočenih odmerkih ondansetrona.

Profila neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih sta bila primerljiva s profilom pri odraslih.

Bolezni imunskega sistema

Redki: takojšnje preobčutljivostne reakcije, ki so včasih hude, vključno z anafilaksijo, ki lahko vodi celo v smrt.

O preobčutljivostnih reakcijah so poročali tudi pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge selektivne antagoniste 5-HT₃ receptorjev.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: epileptični napadi, motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi reakcijami, kot so distonične reakcije, okulogirna kriza in diskinezija)⁽¹⁾.

Redki: omotica zlasti med hitro intravensko aplikacijo.

Očesne bolezni

Redki: prehodne motnje vida (npr. zamegljen vid), zlasti med intravensko aplikacijo

Zelo redki: prehodna oslepelost, zlasti med intravensko aplikacijo ⁽²⁾

Srčne bolezni:

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

Redki: prehodne spremembe v elektrokardiogramu, vključno s podaljšanjem intervala QT in Torsade de Pointes, predvsem po intravenski uporabi ondansetrona.

Neznana pogostnost: miokardna ishemija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Pogosti: znano je, da ondansetron podaljša čas prehajanja črevesne vsebine skozi debelo črevo, kar lahko pri nekaterih bolnikih povzroči konstipacijo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: asimptomatsko zvečanje vrednosti jetrnih testov.* * Ti učinki so bili pogosti pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: preobčutljivostne reakcije okoli mesta injiciranja (npr. izpuščaj, urtikarija, srbenje), ki se lahko razširijo vzdolž vene.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: lokalne reakcije na mestu intravenske aplikacije

Žilne bolezni

Pogosti: občutek toplote ali zardevanja

Občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kolcanje

1. opaženi brez dokončnih dokazov o trajnih kliničnih posledicah
2. večina primerov oslepelosti je minila v 20 minutah. Večina bolnikov je prejela kemoterapevtike, ki so vključevali cisplatin. Poročali so, da je bila v nekaterih primerih prehodna oslepelost kortikalnega izvora
3. te dogodke so pogosto opazili pri bolnikih na kemoterapiji s cisplatinom

Poročali so o posameznih primerih prehodne slepote pri bolnikih, ki so prejeli cisplatin. V večini primerov je oslepelost minila po 20 minutah.

Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih je 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:

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 z ondansetronom so omejene. Pri večini primerov so bili simptomi podobni tistim, o katerih so že 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 druge stopnje. V vseh primerih so težave popolnoma izginile. Specifičnega antidota za ondansetron ni, zato se v primerih suma prevelikega odmerjanja svetuje simptomatsko in podporno zdravljenje.

Ondansetron v odvisnosti od odmerka podaljša interval QT. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiv nadzor z EKG.

Pediatrična populacija

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

Zdravljenje

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

Nadaljnje zdravljenje mora potekati glede na klinično sliko ali skladno s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so ti na voljo.

Uporaba ipekakuane pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ondansetrona se ne priporoča, saj je malo verjetno, da se bodo nanj bolniki odzvali, zaradi samega antiemetičnega delovanja ondansetrona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti navzei, antagonisti serotonina (5HT₃).
Oznaka ATC: A04AA01

Mehanizem delovanja

Ondansetron je močan, visoko selektiven antagonist 5HT₃ receptorjev. Natančen mehanizem njegovega delovanja pri preprečevanju navzee in bruhanja ni znan.

Kemoterapevtiki in radioterapija lahko povzročijo sproščanje serotonina v tankem črevesu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnega nitja vagusa preko 5HT₃ receptorjev. Ondansetron zavre sproženje tega refleksa.

Aktiviranje aferentnega nitja vagusa lahko sproži tudi sproščanje 5HT v *arei postremi*, ki leži na dnu četrtega ventrikla, kar lahko spodbudi bruhanje preko centralnega mehanizma. Delovanje ondansetrona pri nadzorovanju navzee in bruhanja med zdravljenjem s citotoksično kemoterapijo ali radioterapijo je verjetno posledica antagonističnega delovanja na 5HT₃ receptorje tako v perifernem kot v osrednjem živčnem sistemu.

Mehanizem delovanja ondansetrona pri pooperativni navzei in bruhanju ni znan, verjetno pa je podoben kot pri navzei in bruhanju zaradi kemoterapije.

V farmakopsiholoških študijah na zdravih prostovoljcih ondansetron ni povzročil sedacije.

Ondansetron ne vpliva na plazemsko koncentracijo prolaktina.

Vloga ondansetrona pri bruhanju, izzvanem z opiaty, še ni znana.

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 znotraj 15 minut. Pri 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. Pri najnižjem 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. Pri izmerjenih elektrokardiografskih intervalih PR in QRS niso opazili bistvenih sprememb.

Pediatrična populacija

Navzea in bruhanje zaradi kemoterapije (CINV)

Učinkovitost ondansetrona za obvladanje bruhanja in navzee, ki ju povzroči onkološka kemoterapija, so ocenili v dvojno slepem randomiziranem preskušanju pri 415 bolnikih, starih med 1 in 18 let (S3AB3006). Na dan kemoterapije so bolniki dobili bodisi ondansetron 5 mg/m² intravensko in ondansetron 4 mg peroralno po 8 do 12 urah bodisi ondansetron 0,45 mg/kg intravensko in placebo peroralno po 8 do 12 urah. Po kemoterapiji sta obe skupini prejemale 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 3 dni. Popolno obvladanje bruhanja na najhujši dan kemoterapije je bil dosežen pri 49 % (5 mg/m² intravensko + ondansetron 4 mg peroralno) in 41 % (0,45 mg/kg intravensko + placebo peroralno). Po kemoterapiji sta obe skupini prejemale 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 3 dni. Neželene 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 najhujši dan kemoterapije pri:

- 73 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen v odmerku 5 mg/m² intravensko skupaj z 2 do 4 mg deksametazona peroralno,
- 71 % bolnikov, če je bil ondansetron uporabljen kot sirup v odmerku 8 mg skupaj z 2 do 4 mg deksametazona peroralno na dan kemoterapije.

Po kemoterapiji sta obe skupini prejemale 4 mg ondansetrona v sirupu dvakrat na dan 2 dni. Neželene 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 prejeli 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.

Postoperativna navzea in bruhanje (PONV)

Učinkovitost posamičnega odmerka ondansetrona za preprečevanje pooperativne navzee in bruhanja so raziskali v randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 670 bolnikih, starih od 1 do 24 mesecev (postkonceptijska starost ≥ 44 tednov, telesna masa ≥ 3 kg). Vključeni preiskovanci so imeli predviden kirurški poseg v splošni anesteziji in so imeli status ≤ III. po ASA. En sam odmerek ondansetrona 0,1 mg/kg je bil uporabljen v petih minutah po indukciji anestezije. Delež preiskovancev, ki so imeli med 24-odobjem ocenjevanja (ZNZ) vsaj eno epizodo bruhanja, je bil večji med bolniki, ki so prejeli placebo, kot med tistimi, ki so prejeli ondansetron (28 % v prim. z 11 %, p < 0,0001).

Štiri dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije so izvedli 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) bodisi na placebo (število bolnikov = 734). Raziskovano zdravilo so dajali vsaj 30 sekund, tik pred indukcijo anestezije ali tik po njej. Ondansetron je navzeo in bruhanje preprečil statistično značilno učinkoviteje kot placebo. Rezultate te študije povzema preglednica 3.

Preglednica 3. Preprečevanje in zdravljenje postoperativne navzee in bruhanja pri pediatričnih bolnikih – odziv na zdravljenje v 24 urah

Študija	Opazovani dogodki	Ondansetron n %	Placebo %	vrednost p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	brez navzee	64	51	0,004
S3GT11	brez bruhanja	60	47	0,004

CR = brez epizod bruhanja, reševalnih zdravil ali prenehanja

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti ondansetrona se pri ponavljajočem odmerjanju ne spremenijo.

Med antiemetičnim učinkom in plazemsko koncentracijo niso potrdili direktne povezave.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ondansetron pasivno in popolnoma absorbira iz prebavnega trakta in je podvržen metabolizmu prvega prehoda.

Najvišja plazemska koncentracija po odmerku 8 mg se doseže 1,5 ure po aplikaciji in znaša 30 ng/ml.

Pri odmerkih, večjih od 8 mg, je sistemska izpostavljenost večja od proporcionalne; to kaže na nekoliko slabši metabolizem prvega prehoda pri večjih peroralnih odmerkih.

Biološka uporabnost po peroralnem jemanju zdravila je nekoliko večja ob prisotnosti hrane, antacidi pa nanjo ne vplivajo. Študije pri zdravih starejših prostovoljcih so pokazale blago, vendar klinično nepomembno, od starosti odvisno, povečanje peroralne biološke razpoložljivosti (65 %) in razpolovnega časa (5 ur) ondansetrona.

Po intravenski infuziji 4 mg ondansetrona, dani v 5 minutah, je največja plazemska koncentracija približno 65 ng/ml. Pri intramuskularni aplikaciji ondansetrona pa je največja plazemska koncentracija približno 25 ng/ml in je dosežena v 10 minutah po uporabi zdravila.

Porazdelitev

Porazdelitev ondansetrona po peroralni, intramuskularni in intravenski uporabi pri odraslih je podobna, terminalni razpolovni čas je približno 3 ure, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja pa je približno 140 l. Sistemska izpostavljenost je ekvivalentna po intramuskularni in intravenski uporabi. Vezava ondansetrona na beljakovine ni visoka (70-76 %).

Biotransformacija

Ondansetron se presnavlja v jetrih po številnih encimskih poteh in se na ta način izloča iz sistemskega obtoka. Odsotnost encima CYP2D6 (genetski polimorfizem pri presnovi debrisoquina) ne vpliva na farmakokinetiko ondansetrona.

Izločanje

Manj kot 5 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Razpolovni čas izločanja je približno 3 ure.

Farmakokinetične lastnosti ondansetrona se pri ponavljajočem odmerjanju ne spremenijo.

Posebne populacije bolnikov

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

Pri operiranih pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 4 mesece (n = 19), je bil očistek, prilagojen na telesno maso približno 30 % počasnejši kot pri bolnikih, starih od 5 do 24 mesecev (n = 22), a 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, ki so jim opravili kirurški poseg v splošni anesteziji, sta bili absolutni vrednosti očistka in volumna porazdelitve ondansetrona manjši kot pri odraslih bolnikih. Oba parametra sta naraščala linearno s telesno maso in se pri starosti 12 let približala 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 je kompenzirala s starostjo povezane razlike in je učinkovita pri normalizaciji sistemske izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih.

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili pri 428 preiskovancih (onkoloških bolnikih, kirurških bolnikih in zdravih prostovoljcih), starih od 1 meseca do 44 let, po intravenski uporabi ondansetrona. 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 bilo dodatno zmanjšanje očistka pri dojenčkih, starih od 1 do 4 mesece, povezano s starostjo, ali pa gre preprosto za inherentno variabilnost zaradi majhnega števila preiskovancev v tej starostni skupini. Ker so bolniki, mlajši od 6 mesecev, za postoperativno navzeo in bruhanje dobili le en odmerek, ni verjetno, da bi bil manjši očistek klinično pomemben.

Starostniki

Študije v zgodnji fazi I, pri zdravih starejših prostovoljcih, so pokazale blago, s staranjem povezano zmanjšanje očistka, in povečanje razpolovne dobe ondansetrona. Vendar pa je široka variabilnost med posamezniki povzročila precejšnje prekrivanje farmakokinetičnih parametrov 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 klinična preskušanja s kemoterapijo izzvanima navzeo in bruhanjem, v podporo drugačnih priporočil o odmerjanju pri starostnikih.

Na podlagi novejših meritev 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 okvaro ledvic (kreatininski očistek med 15 in 60 ml/min) sta po intravenski aplikaciji celokupni očistek in volumen porazdelitve zmanjšana, kar se kaže v rahlem, vendar klinično nepomembnem podaljšanju razpolovnega časa izločanja (5,4 ure). Študija pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki so potrebovali hemodializo (preiskave so opravili med dializami) je pokazala, da se farmakokinetika ondansetrona po intravenski uporabi ne spremeni.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je celokupni očistek ondansetrona po peroralni, intravenski ali intramuskularni uporabi bistveno zmanjšan, razpolovni čas izločanja pa podaljšan (15 do 32 ur). Biološka uporabnost je po peroralni uporabi zaradi zmanjšane predsistemske presnove blizu 100%.

Spol

Razlike med spoloma so se pokazale pri porazdelitvi ondansetrona, pri čemer je bila absorpcije po peroralni uporabi ondansetrona pri ženskah hitrejša in popolnejša, sistemski očistek in volumen porazdelitve (glede na telesno maso) pa manjša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Ondansetron in njegovi presnovki se kopičijo v mleku podgan, razmerje med mlekom in plazmo je 5,2:1.

Raziskave na kloniranih človeških srčnih ionskih kanalčkih so pokazale, da ondansetron lahko vpliva na repolarizacijo srčne mišice z blokado hERG kalijevih kanalčkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Ondansetron Baxter se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.6.

Zdravila Ondaseton Baxter se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili v isti brizgi ali infuziji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo

3 leta

Injekcija

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

Infuzija

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 36 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C pri uporabi raztopin, navedenih v poglavju 6.6.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo

presepati 24 ur pri temperaturi 2°C do 8°C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Ampule shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml steklena ampula (steklo tipa I) z 2 ml raztopine
5 ml steklena ampula (steklo tipa I) s 4 ml raztopine
škatla s 25 ampulami prostornine 2 ml ali 5 ml
škatla s 5 ampulami prostornine 2 ml ali 5 ml

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kompatibilnost z raztopinami za intravensko uporabo: 0,08 mg/ml koncentracija ondansetrona z navedenimi raztopinami za redčenje pri temperaturi od 2°C do 8°C do 36 ur.

Raztopine se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

Pred uporabo je raztopino potrebno vizualno pregledati (tudi po redčitvi). Sme se uporabiti samo bistre raztopine, brez prisotnosti delcev. Če je vsebnik poškodovan, se zdravila ne sme uporabiti.

Razredčeno raztopino je potrebno shranjevati zaščiteno pred svetlobo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je potrebno zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilu Ondansetron Baxter se lahko doda le navedene raztopine:

9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za intravensko infundiranje

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za intravensko infundiranje

100 mg/ml (10 %) raztopina manitola za intravensko infundiranje

Ringerjeva raztopina za intravensko infundiranje

3 mg/ml (0,3 %) raztopina kalijevega klorida in 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za intravensko infundiranje

3 mg/ml (0,3 %) raztopina kalijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za intravensko infundiranje

Študije kompatibilnosti so bile izvedene z infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida in infuzijskimi vrečkami iz ne-polivinilklorida, steklenicami iz stekla tipa I po Ph.Eur. in z aplikacijskimi seti iz polivinilklorida. Šteje se, da je stabilnost zadostna tudi pri uporabi polietilenskih infuzijskih vrečk ali steklenic iz stekla tipa I.

Izkazalo se je, da so razredčene raztopine ondansetrona z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali z 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze v polipropilenskih injekcijskih brizgah stabilne. Smatra se, da bo tudi z drugimi kompatibilnimi infuzijskimi raztopinami redčena raztopina ondansetrona stabilna v polipropilenskih injekcijskih brizgah.

Kompatibilnost z drugimi zdravili:

Zdravilo se lahko daje v obliki intravenske infuzije s hitrostjo 1 mg/uro, npr. iz infuzijske vrečke ali z intravensko črpalko. Sledeča zdravila se smejo uporabiti preko Y-nastavka infuzijskega sistema ondansetrona 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 l ali 400 mg v 500 ml), aplicirane 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: 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 0,14 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, razredčeni z vodo za injekcije kot priporoča proizvajalec (npr. 250 mg ceftazidima v 2,5 ml ali 2 g ceftazidima v 10 ml) in aplicirani v obliki intravenske bolusne injekcije v približno petih minutah.

Ciklofosfamid: odmerki v razponu od 100 mg do 1 g, razredčeni z vodo za injekcije, 5 ml vode na 100 mg ciklofosfamida kot priporoča proizvajalec in aplicirani v obliki intravenske bolusne injekcije v približno petih minutah.

Doksorubicin: odmerki v razponu od 10 mg do 100 mg, razredčeni z vodo za injekcije, 5 ml vode na 10 mg doksorubicina kot priporoča proizvajalec in aplicirani v obliki intravenske bolusne injekcije v približno petih minutah.

Deksametazon: 20 mg natrijevega deksametazonfosfata lahko dajemo kot počasno intravensko injekcijo v 2-5 minutah preko Y-nastavka na infuzijskem sistemu, skupaj z 8 ali 16 mg ondansetrona, razredčenega v 50 do 100 ml združljive raztopine za infuzijo; infuzija traja približno 15 minut.

Združljivost med natrijevim deksametazonfosfatom in ondansetronom je bila dokazana, kar omogoča uporabo teh dveh zdravil v istem sistemu, pri čemer dobimo koncentracije, ki ustrezajo 32 mikrogramov – 2,5 mg/ml za natrijev deksametazonfosfat in 8 mikrogramov – 1 mg/ml za ondansetron.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxter Holding BV
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht,
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01181/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.03.2011

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 12. 3. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 2. 2022