

1. IME ZDRAVILA

Zofran 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 81,875 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Zofran 4 mg filmsko obložene tablete so rumene in ovalne filmsko obložene tablete, označene z 'GXET3' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravilo Zofran filmsko obložene tablete je indicirano za preprečevanje navzee in bruhanja, ki ju povzroča citotoksična kemoterapija ali radioterapija.

Zdravilo Zofran filmsko obložene tablete je indicirano tudi za preprečevanje pooperacijske navzee in bruhanja.

Pediatrična populacija:

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

Študije s peroralnim zdravilom Zofran pri preprečevanju ali zdravljenju postoperativne navzee in bruhanja niso bile izvedene; za ta namen so priporočene IV injekcije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

NAVZEA IN BRUHANJE ZARADI KEMOTERAPIJE ALI RADIOTERAPIJE

• Odrasli

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

Emetogena kemoterapija ali radioterapija:

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Zofran, ki ga bolnik vzame 1 do 2 uri pred začetkom kemoterapije ali radioterapije je 8 mg. Sledi 8 mg peroralni odmerek na 12 ur.

Za preprečevanje pozne ali podaljšane emeze po prvih 24 urah, moramo zdravljenje s farmacevtskimi oblikami zdravila Zofran za peroralno uporabo nadaljevati še do 5 dni po končanem ciklu kemoterapije ali radioterapije.

Priporočeni peroralni odmerek je 8 mg dvakrat na dan.

Močno emetogena kemoterapija:

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

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Zofran je 24 mg. Bolnik ga vzame 1 do 2 uri pred začetkom kemoterapije, in sicer skupaj z 12 mg natrijevega deksametazonfosfata za peroralno uporabo.

Za preprečevanje pozne ali podaljšane emeze po prvih 24 urah, moramo zdravljenje s farmacevtskimi oblikami zdravila Zofran za peroralno uporabo nadaljevati še do 5 dni po končanem ciklu kemoterapije.

Priporočeni peroralni odmerek je 8 mg dvakrat na dan.

• Pediatrična populacija

S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje pri otrocih, starih ≥ 6 mesecev, in mladostnikih

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

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

Odmerjanje glede na telesno površino:

Ondansetron je treba uporabiti tik pred kemoterapijo v enem intravenskem odmerku 5 mg/m². Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

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

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

Preglednica 1: Odmerjanje pri kemoterapiji na podlagi telesne površine - otroci, stari ≥ 6 mesecev, in mladostniki

<i>Telesna površina</i>	<i>1. dan^(a,b)</i>	<i>2. - 6. dan^(b)</i>
$< 0,6 \text{ m}^2$	<i>5 mg/m² i.v. plus 2 mg v sirupu* po 12 urah</i>	<i>2 mg v sirupu* vsakih 12 ur</i>
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	<i>5 mg/m² i.v. plus 4 mg v sirupu* ali tableti po 12 urah</i>	<i>4 mg v sirupu* ali tableti vsakih 12 ur</i>

a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

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

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

Odmerjanje glede na telesno maso:

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

Ondansetron je treba uporabiti tik pred kemoterapijo v enem intravenskem odmerku 0,15 mg/kg.

Enkratni intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg. V razmiku 4 ur je mogoče uporabiti dva dodatna intravenska odmerka. Peroralna uporaba se lahko začne 12 ur po intravenskem odmerku in jo je mogoče nadaljevati do 5 dni (preglednica 2).

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

Preglednica 2: Odmerjanje pri kemoterapiji na podlagi telesne mase - otroci, stari ≥ 6 mesecev, in mladostniki

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

a Intravenski odmerek ne sme preseči 8 mg.

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

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

- **Starostniki**

Prilagajanje peroralnega odmerka ali pogostnosti dajanja zdravila ni potrebno.

- **Bolniki z okvaro ledvic**

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

- **Bolniki z okvaro jeter**

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

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

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

POOPERACIJSKA NAVZEA IN BRUHANJE

- **Odrasli**

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

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Zofran za preprečevanje navzee in bruhanja po operaciji je 16 mg eno uro pred uvodom v anestezijo. Alternativno lahko dajemo 8 mg eno uro pred uvodom v anestezijo in v razmaku 8 ur dva dodatna odmerka po 8 mg.

Za zdravljenje dokazane pooperacijske navzee in bruhanja priporočamo farmacevtske oblike ondansetrona za parenteralno uporabo.

- **Pediatrična populacija**

Pooperacijska navzea in bruhanje pri otrocih, starih ≥ 1 mesec, in mladostnikih

Peroralna oblika:

Študije o uporabi peroralnih farmacevtskih oblik zdravila Zofran za preprečevanje ali zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja niso bile izvedene, zato v takih primerih priporočamo počasno intravensko injiciranje ondansetrona v obliki raztopine za injiciranje/infundiranje.

Parenteralna oblika:

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

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

Za uporabo zdravila Zofran za preprečevanje in zdravljenje pooperacijske navzee in bruhanja pri otrocih mlajših od 2 let ni na voljo nobenih podatkov.

- **Starostniki**

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

- **Bolniki z okvaro ledvic**

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

- **Bolniki z okvaro jeter**

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

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

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

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Sočasna uporaba z apomorfinom (glejte poglavje 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, preobčutljivih za druge selektivne antagoniste 5-HT₃ receptorjev so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij.

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

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

Pred uporabo ondansetrona je treba odpraviti hipokaliemijo in hipomagneziemijo.

Pri bolnikih, ki so jih 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.

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

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

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

Pediatrična populacija

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

S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje

Če je odmerek izračunan na podlagi mg/kg telesne mase in uporabljen v treh odmerkih v 4-urnih presledkih, bo celotni dnevni odmerek večji, kot če je uporabljen en sam odmerek 5 mg/m², ki mu sledi peroralen odmerek. Primerjalna učinkovitost teh dveh odmernih shem ni raziskana v kliničnih preskušanjih. Primerjava med preskušnji nakazuje podobno učinkovitost obeh shem (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Zofran vsebuje laktozo

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Ondansetron se presnavlja v jetih s pomočjo številnih encimov citokroma P450, npr. CYP3A4, CYP2D6 in CYP1A2. Ker se ondansetron lahko presnavlja s številnimi presnovnimi encimi, se inhibicija ali zmanjšana aktivnost enega encima (npr. genetsko pomanjkanje encima CYP2D6) običajno kompenzira z drugimi encimi, kar ima za posledico majhno oziroma nesignifikantno spremembo celokupnega očistka ondansetrona in ne zahteva prilagajanja potrebnega odmerka.

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

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

Apomorfin

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

Fenitoin, karbamazepin in rifampicin

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

Tramadol

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi kontracepcije.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh iz epidemioloških študij 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

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

Plodnost

Podatkov o vplivu ondansetrona na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželene učinki

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

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

Bolezni imunskega sistema

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

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

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

Redki: omotica, pretežno med hitro intravensko aplikacijo

Očesne bolezni

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

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

Srčne bolezni

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

Redki: podaljšanje intervala QTc (vključno s *torsade de pointes*)

Pogostnost neznana: miokardna ishemija

Žilne bolezni

Pogosti: občutek toplote ali zardevanje

Občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koža in mediastinalnega prostora

Občasni: kolcanje

Bolezni prebavil

Pogosti: konstipacija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: asimptomatsko povečane vrednosti testov jetrne funkcije⁽³⁾

Bolezni kože in podkožja

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

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

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

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

Zdravljenje

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

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

Pediatrična populacija

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti; antagonisti serotoninских 5-HT₃-receptorjev, oznaka ATC: A04AA01

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

Kemoterapevtiki in radioterapija lahko sprožijo sproščanje 5-HT v tankem črevesu, kar sproži refleks bruhanja z aktiviranjem aferentnega nitja vagusa preko 5-HT₃ receptorjev. Ondansetron zavira začetek omenjenega refleksa.

Aktivacija aferentnega nitja vagusa lahko sproži tudi sproščanje 5-HT v *arei postremi*, ki leži na dnu četrtega ventrikla, kar lahko preko centralnega mehanizma tudi prispeva k emezi. Delovanje ondansetrona pri preprečevanju navzee in bruhanja zaradi citotoksične kemoterapije ali radioterapije je tako verjetno posledica antagonističnega delovanja na 5-HT₃ receptorje tako v perifernem kot centralnem živčnem sistemu.

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

Ondansetron ne vpliva na plazemske koncentracije prolaktina.

Klinične študije

Pediatrična populacija

S kemoterapijo izzvana navzea in bruhanje

Učinkovitost ondansetrona za obvladanje navzee in bruhanja, izzvanih s kemoterapijo zaradi zdravljenja raka, so ocenili v dvojno slepem randomiziranem preskušanju pri 415 bolnikih, starih od 1 do 18 let (S3AB3006). Na dan kemoterapije so bolniki dobili bodisi ondansetron 5 mg/m² 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/m² intravensko + ondansetron 4 mg peroralno) in 41 % (0,45 mg/kg intravensko + placebo peroralno). Neželeni učinki se med obema terapevtskima skupinama niso razlikovali ne po celotni pogostnosti in ne po naravi.

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

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

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

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

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

Pooperacijska navzea in bruhanje

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri ponavljajočem se odmerjanju se farmakokinetične lastnosti ondansetrona ne spremenijo.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se ondansetron pasivno in popolnoma absorbira iz prebavnega trakta in podleže metabolizmu prvega prehoda. Največje plazemske koncentracije doseže približno 1,5 ure po odmerku. Pri odmerkih, večjih od 8 mg, povečevanje sistemske izpostavljenosti ni proporcionalno z odmerkom temveč večje, kar lahko kaže na določeno zmanjšanje metabolizma prvega prehoda pri visokih peroralnih odmerkih.

Srednja biološka uporabnost pri zdravih moških je bila po jemanju ene 8 mg tablete približno 55 do 60 %. Biološka uporabnost je v prisotnosti hrane rahlo povečana, antacidi pa nanjo ne vplivajo.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

Posebne skupine bolnikov

- **Spol**

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

Pediatrična populacija

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

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

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

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

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

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

Študija	Populacija bolnikov (i.v. odmerkek)	Starost	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (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 ^{2,3}	rak/operacija (0,15 mg/kg na 4h/ 0,1 ali 0,2 mg/kg)	1 do 48 mesecev	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 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 na 4h)	4 do 18 let	21	247	0,599	1,9	2,8

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

• Starostniki

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

Na podlagi novejših merjenj plazemskih koncentracij ondansetrona in modeliranj izpostavljenosti ter odziva, se predvideva večji učinek na QTcF, pri bolnikih starih ≥ 75 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi.

• Bolniki z okvaro ledvic

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

dializami) je pokazala, da so farmakokinetične lastnosti ondansetrona po intravenskem dajanju nespremenjene.

- **Bolniki z okvaro jeter**

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so breje živali v obdobju organogeneze prejemale peroralni ondansetron in sicer podgane v odmerku 15 mg/kg/dan in kunčice v odmerku 30 mg/kg/dan. Razen nekoliko zmanjšanega pridobivanja teže pri brejih kunčicah ni bilo opaziti pomembnejših učinkov na matere ali razvoj mladičev. Odmerek 15 mg/kg/dan pri podganah ustreza približno 6-kratniku, odmerek 30 mg/kg/dan pri kunčicah pa približno 24-kratniku najvišjega priporočenega peroralnega odmerka 24 mg/dan pri človeku, izračunanega na podlagi površine telesa. V študiji toksičnih učinkov na prenatalni in postnatalni razvoj so breje podgane prejemale peroralni ondansetron v odmerkih do 15 mg/kg/dan od 15. dneva brejosti do 21. dne po skotitvi. Razen nekoliko zmanjšanega pridobivanja teže pri brejih samicah ni bilo opaziti učinkov na breje podgane ali na prenatalni oziroma postnatalni razvoj njihovih mladičev, niti na reproduktivno uspešnost parjene F1 generacije. Odmerek 15 mg/kg/dan pri podganah, ki so ga prejele matere, je ustrežal približno 6-kratniku najvišjega priporočenega peroralnega odmerka 24 mg/dan pri človeku, izračunanega na podlagi površine telesa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza
mikrokristalna celuloza (E460)
predgeliran škrob
magnezijev stearat (E470b)
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v perforiranih deljivih pretisnih oмотih s posameznimi odmerki. Vsak pretisni omot vsebuje 5 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/92/01707/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 7. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 08. 2024