

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ondantor 8 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 8 mg ondanzetrona u obliku ondanzetronklorid dihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza, bezvodna i laktoza hidrat

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Žuta, ovalna filmom obložena tableta s oznakom O na jednoj i 8 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

Ondanzetron je indiciran u liječenju mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom.

Ondanzetron je indiciran u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja (PONV od eng. *post-operative nausea and vomiting*).

Pedijatrijska populacija:

Ondanzetron je indiciran u liječenju mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom (CINV od eng. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) u djece u dobi ≥ 6 mjeseci te u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) u djece u dobi ≥ 1 mjeseca.

Nisu provedena ispitivanja peroralno primijenjenog ondanzetrona u prevenciji ili liječenju postoperativne mučnine i povraćanja, u tom slučaju preporučuje se primjena intravenske injekcije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom i radioterapijom

Odrasli

Emetogeni potencijal liječenja karcinoma je različit ovisno o dozama i kombinacijama primijenjenih protokola kemoterapije i radioterapije. Odabir režima doziranja ondanzetrona treba biti određen prema težini emetogenog potencijala.

Emetogena kemoterapija i radioterapija

Ondanzetron se može primijeniti rektalno*, peroralno (tablete ili sirup*), intravenozno ili intramuskularno.

Peroralna primjena ondanzetrona: preporuča se primijeniti dozu od 8 mg 1 - 2 sata prije kemoterapije ili radioterapije, te sljedeću dozu od 8 mg svakih 12 sati najduže 5 dana zbog zaštite od zakašnjele ili produljene emeze (povraćanja).

Visoko emetogena kemoterapija

Može biti primijenjena pojedinačna peroralna doza od najviše 24 mg ondanzetrona istodobno s 12 mg deksametazonnatrij fosfata (peroralno primijenjenog), 1 do 2 sata prije kemoterapije.

Da bi se izbjegla pojava odgođenog ili produljenog povraćanja nakon prva 24 sata, može se nastaviti primjenu ondanzetrona peroralnim ili rektalnim* putem tijekom 5 dana nakon završenog ciklusa kemoterapije ili radioterapije.

Preporučena doza za peroralnu primjenu je 8 mg dva puta na dan.

*Ondantor čepići i sirup nisu registrirani u RH

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV) u djece ≥ 6 mjeseci i u adolescenata (< 18 godina)

Doza ondanzetrona za CINV može se izračunati na temelju površine tijela (BSA, od eng. body surface area) ili tjelesne težine - vidjeti dolje.

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima ondanzetron je primijenjen intravenskom infuzijom, razrijeđen u 25 do 50 ml fiziološke otopine ili druge kompatibilne infuzijske otopine i primijenjen u trajanju od najmanje 15 minuta. Ukupne dnevne doze ondanzetrona izračunate na temelju tjelesne težine veće su u usporedbi s dozama izračunatim na temelju površine tijela (BSA), vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Ne postoje podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja o primjeni ondanzetrona u prevenciji odgođene ili produljene mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV). Ne postoje podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja o primjeni ondanzetrona kod radioterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja u djece.

Doziranje prema površini tijela (BSA)

Ondanzetron treba primijeniti neposredno prije kemoterapije kao pojedinačnu intravensku dozu od 5 mg/m². Pojedinačna intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg.

Peroralna primjena može započeti 12 sati nakon intravenske doze i može se nastaviti do 5 dana ukupno (Tablica 1).

Ukupna doza tijekom 24 sata (primijenjena kao podijeljena doza) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tablica 1: Doziranje na temelju BSA kod kemoterapije u djece ≥ 6 mjeseci i adolescenata (<18 godina)

BSA	1. dan ^(a,b)	Od 2.-6. dana ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirupa* nakon 12 sati	2 mg sirupa* svakih 12 sati
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ i $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg (u obliku sirupa* ili 1 tablete) nakon 12 sati	4 mg (u obliku sirupa* ili 1 tablete) svakih 12 sati
>1,2 m ²	5 mg/m ² ili 8 mg i.v. plus 8 mg (u obliku sirupa* ili 1 tablete)	8 mg (u obliku sirupa* ili 1 tablete) svakih

	nakon 12 sati	12 sati
--	---------------	---------

^a intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg

^b ukupna dnevna doza ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg

* Ondantor sirup nije registriran u Republici

Doziranje prema tjelesnoj težini

Ukupne dnevne doze Ondantora, izračunate na temelju tjelesne težine, veće su u usporedbi s dozama izračunatim na temelju površine tijela (BSA), (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ondanzetron treba primijeniti neposredno prije kemoterapije kao pojedinačnu intravensku dozu od 0,15 mg/kg. Pojedinačna intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg.

Dvije sljedeće intravenske doze mogu se dati u 4-satnim razmacima.

Peroralna primjena može započeti 12 sati nakon intravenske primjene ondanzetrona i može trajati do ukupno 5 dana (vidjeti Tablicu 2).

Ukupna doza tijekom 24 sata (primijenjena kao podijeljene doze) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tablica 2: Doziranje na temelju tjelesne težine kod kemoterapije u djece ≥ 6 mjeseci i adolescenata (< 18 godina)

Tjelesna težina	1. dan ^(a,b)	2.-6. dan ^(b)
≤ 10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	2 mg sirupa* svakih 12 sati
> 10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	4 mg (u obliku sirupa* ili 1 tablete) svakih 12 sati

^a intravenska doza ne smije biti veća od 8 mg

^b ukupna dnevna doza ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg

* Ondantor sirup nije registriran u Republici Hrvatskoj

Stariji bolesnici

Ondanzetron dobro podnose bolesnici stariji od 65 te nije potrebna promjena doze, učestalosti doziranja niti načina primjene ondanzetrona.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna promjena dnevnog doziranja, učestalosti doziranja niti načina primjene ondanzetrona.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre klirens ondanzetrona značajno je smanjen, a poluvrijeme u serumu značajno produljeno. U tih se bolesnika ne smije prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg te je stoga preporučena parenteralna ili peroralna primjena.

Bolesnici sa slabim metabolizmom sparteina/debrizokina

Poluvrijeme eliminacije ondanzetrona se ne mijenja u bolesnika koji imaju slab metabolizam sparteina i debrizokina. Stoga se u takvih bolesnika razina izloženosti lijeku nakon ponovljenog doziranja neće promijeniti u odnosu na razine izloženosti lijeku zabilježene u općoj populaciji. Nije potrebna promjena dnevnog doziranja ili učestalosti primjene lijeka.

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV)

Odrasli

Prevenција postoperativne mučnine i povraćanja (PONV)

Ondanzetron se može primijeniti peroralno ili u obliku intravenske ili intramuskularne injekcije.

Peroralna primjena ondanzetrona: preporučuje se primijeniti pojedinačnu dozu od 16 mg jedan sat prije anestezije.

Liječenje utvrđene postoperativne mučnine i povraćanja (PONV)

Preporučuje se primjena ondanzetrona intramuskularnom ili polaganom intravenskom injekcijom.

Pedijatrijska populacija

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV) u djece u dobi ≥ 1 mjesec i adolescenata (< 18 godina)

Peroralna primjena:

Nisu provedena ispitivanja o peroralnoj primjeni ondanzetrona u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja; u ovom slučaju preporučuje se polagana intravenska injekcija (u trajanju od najmanje 30 sekundi).

Injekcija:

Prevencija postoperativne mučnine i povraćanja (PONV): U pedijatrijskih bolesnika kod kojih se obavlja operativni zahvat pod općom anestezijom, može se primijeniti pojedinačna doza ondanzetrona u obliku polagane intravenske injekcije (u trajanju ne kraćem od 30 sekundi) u dozi od 0,1 mg/kg do maksimalno 4 mg, ili prije ili tijekom ili nakon uvođenja u anesteziju.

Liječenje postoperativne mučnine i povraćanja (PONV): U pedijatrijskih bolesnika nakon operativnog zahvata pod općom anestezijom, može se primijeniti pojedinačna doza ondanzetrona u obliku polagane intravenske injekcije (u trajanju ne kraćem od 30 sekundi) u dozi od 0,1 mg/kg do maksimalno 4 mg.

Ne postoje podaci o primjeni ondanzetrona u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja u djece u dobi ispod 2 godine.

Stariji bolesnici

Iskustvo u primjeni ondanzetrona u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja u starijih bolesnika je ograničeno. Ipak, bolesnici stariji od 65 godina koji primaju kemoterapiju dobro podnose ondanzetron.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna promjena dnevnog doziranja, učestalosti doziranja niti načina primjene ondanzetrona.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre klirens ondanzetrona značajno je smanjen, a poluvrijeme u serumu značajno produljeno. U takvih bolesnika ne smije se prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg te je stoga preporučena parenteralna ili peroralna primjena.

Bolesnici sa slabim metabolizmom sparteina/debrizokina

U bolesnika koji imaju slabi metabolizam sparteina i debrizokina poluvrijeme eliminacije ondanzetrona se ne mijenja. Stoga se u takvih bolesnika razina izloženosti lijeku nakon ponovljenog doziranja neće promijeniti u odnosu na razine izloženosti lijeku zabilježene u općoj populaciji. Nije potrebna promjena dnevnog doziranja ili učestalosti primjene lijeka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena apomorfina temeljem prijava izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondanzetron primjenjivao s apomorfinkloridom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika u kojih se javila preosjetljivost na druge selektivne antagoniste 5HT₃ receptora.

Respiratorne događaje treba liječiti simptomatski, a kliničari ih moraju posebno pratiti kao predkazatelje reakcija preosjetljivosti.

Produljenje QT intervala kod primjene ondanzetrona ovisno je o dozi (vidjeti dio 5.1). Nadalje, tijekom post-marketinškog praćenja zabilježeni su slučajevi *torsade de pointes* u bolesnika koji su koristili ondanzetron. Ondanzetron se mora izbjegavati u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala. Ondanzetron se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produljenje QTc, uključujući bolesnike s poremećajima elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama ili bolesnike koji uzimaju druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili poremećaja elektrolita.

Hipokalijemija i hipomagnezijemija se moraju korigirati prije primjene ondanzetrona.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi bolesnika sa serotoninским sindromom (uključujući promijenjeno mentalno stanje, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)) (vidjeti dio 4.5.). Ako je istodobno liječenje ondanzetronom i drugim serotoninergičkim lijekovima nužno, preporučuje se pratiti stanje bolesnika na odgovarajući način.

Poznato je da ondanzetron usporava peristaltiku crijeva pa bolesnici sa znakovima subakutne intestinalne opstrukcije moraju biti pod liječničkom kontrolom nakon primjene lijeka.

U bolesnika s adenotonzilarnom operacijom prevencija mučnine i povraćanja ondanzetronom može zamaskirati okultno krvarenje. Stoga je takve bolesnike potrebno pomno pratiti nakon primjene ondanzetrona.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici koji primaju ondanzetron uz hepatotoksičnu kemoterapiju moraju se pomno pratiti zbog mogućeg oštećenja funkcije jetre.

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV)

Kada se doza određuje na osnovu tjelesne težine (mg/kg) i primjenjuje u tri doze kroz 4-satne intervale, ukupna dnevna doza bit će veća nego kada bi se dala pojedinačna doza od 5 mg/m² uz jednu peroralnu dozu nakon toga. U kliničkim ispitivanjima nije uspoređivana djelotvornost ovakva dva različita načina doziranja. Usporedba putem ukriženog ispitivanja ukazuje na sličnu djelotvornost oba načina doziranja (dio 5.1).

Tableta Ondantor sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne postoje podaci da ondanzetron inducira ili inhibira metabolizam drugih lijekova koji se često daju istodobno s njim. Posebna ispitivanja su pokazala da ne postoje farmakokinetičke interakcije kada se

ondanzetron primjenjuje uz alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental ili propofol.

Ondanzetron se metabolizira putem više jetrenih citokrom P450 enzima: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Zbog više enzima koji mogu metabolizirati ondanzetron, inhibicija ili smanjena aktivnost jednog od enzima (npr. genetski nedostatak CYP2D6) normalno se kompenzira drugim enzimima i rezultira manjim ili ne tako značajnim promjenama u ukupnom klirensu ondanzetrona ili u preporučenim dozama.

Oprez je potreban prilikom istodobne primjene ondanzetrona i lijekova koji produljuju QT interval i/ili dovode do poremećaja elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Primjena ondanzetrona s lijekovima koji produljuju QT interval može rezultirati dodatnim produljenjem QT intervala (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena ondanzetrona i kardiotskičnih lijekova (npr. antraciklina kao što su doksorubicin i daunorubicin ili trastuzumaba), antibiotika (kao što je eritromicin), ketokonazola, antiaritmika (kao što je amiodaron) i beta blokatora (kao što su atenolol ili timolol) može povećati rizik od nastanka aritmija (vidjeti dio 4.4).

Serotoninergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI): nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi bolesnika sa serotoninskim sindromom (uključujući promjenu mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne poremećaje) nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)) (vidjeti dio 4.4).

Apomorfina: na osnovi prijava izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondanzetron primjenjivao s apomorfinkloridom, istodobna primjena s apomorfinom je kontraindicirana.

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin: u bolesnika liječenih potentnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) klirens ondanzetrona nakon peroralne primjene bio je povećan, dok su se koncentracije ondanzetrona u krvi smanjile.

Tramadol: podaci iz manjih ispitivanja pokazuju da ondanzetron može smanjiti analgetski učinak tramadola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti upotrebu kontracepcije.

Trudnoća

Na temelju iskustva iz epidemioloških ispitivanja u ljudi, postoji sumnja da ondanzetron uzrokuje orofacijalne malformacije, ako se primijeni tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

U jednom kohortnom ispitivanju koje je uključivalo 1,8 milijuna trudnoća, primjena ondanzetrona tijekom prvog tromjesečja bila je povezana s povećanim rizikom od orofacijalnih rascjepa (3 dodatna slučaja na 10 000 liječenih žena; prilagođeni relativni rizik 1,24 (95 % CI 1,03 – 1,48)).

Dostupna epidemiološka ispitivanja o srčanim malformacijama pokazuju proturječne rezultate.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke lijeka u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Ondanzetron se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da se ondanzetron izlučuje u mlijeko životinja. Zbog toga se preporučuje da majke koje uzimaju ondanzetron ne doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ondanzetron ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$). Vrlo česte, česte i manje česte nuspojave određene su uglavnom na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo uzeta je u obzir. Rijetke i vrlo rijetke nuspojave određene su uglavnom na temelju post-marketinških spontanijih prijava.

Sljedeće učestalosti nuspojava procijenjene su pri standardnim preporučenim dozama ondanzetrona u pojedinim indikacijama i farmaceutskim oblicima.

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Rijetko: trenutne reakcije preosjetljivosti, ponekad teške, uključujući anafilaktičku reakciju.
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Vrlo često: glavobolja Manje često: konvulzije, poremećaji pokreta uključujući ekstrapiramidne reakcije poput distoničkih reakcija, okulogirne krize i diskinezije ⁽¹⁾ Rijetko: omaglica tijekom brze intravenske primjene (koja se u većini slučajeva može spriječiti ili riješiti produljenjem trajanja infuzije)
<i>Poremećaji oka</i> Rijetko: prolazni poremećaji vida (npr. zamućenje vida) pretežno tijekom intravenske primjene Vrlo rijetko: prolazna sljepoća, pretežno tijekom intravenske primjene ⁽²⁾
<i>Srčani poremećaji</i> Manje često: aritmije, bol u prsištu s depresijom ST segmenta ili bez nje, bradikardija Rijetko: QTc produljenje (uključujući <i>torsade de pointes</i>) (vidjeti dio 4.4).
<i>Krvožilni poremećaji</i> Često: osjećaj vrućine ili crvenilo praćeno osjećajem vrućine Manje često: hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i> Manje često: štucanje
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Često: konstipacija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i> Manje često: asimptomatski porast testova jetrene funkcije ⁽³⁾
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Vrlo rijetko: toksične kožne erupcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu

¹ Zabilježene bez definitivnog dokaza trajnih kliničkih posljedica.

² Većina prijavljenih slučajeva sljepoće se povukla unutar 20 minuta. Većina bolesnika primala je kemoterapiju koja je uključivala cisplatin. Za neke slučajeve prolazne sljepoće prijavljeno je da su kortikalnog porijekla.

³ Ovi slučajevi su zabilježeni kao česti u bolesnika koji primaju kemoterapiju s cisplatinom.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u djece i adolescenata je usporediv s profilom nuspojava u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

Iskustvo s predoziranjem ondanzetronom je ograničeno. U većini slučajeva simptomi su bili slični onima već zabilježenim u bolesnika koji su primali preporučene doze (vidjeti dio 4.8). Zabilježene promjene uključuju poremećaje vida, tešku konstipaciju, hipotenziju i vazovagalne epizode s prolaznim AV blokom II. stupnja.

Produljenje QT intervala ondanzetronom ovisno je o dozi. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje EKG-a.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski slučajevi koji su u skladu sa serotoninim sindromom bili su prijavljeni nakon nehotičnog oralnog predoziranja ondanzetronom (prekoračen procijenjen unos od 4 mg/kg) u dojenčadi i djece u dobi od 12 mjeseci do 2 godine.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot za ondanzetron pa je stoga u svim slučajevima kada se sumnja na predoziranje potrebno primijeniti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

Daljnje zbrinjavanje mora se provoditi prema kliničkoj indikaciji ili prema preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja.

Primjena ipekakuane u liječenju predoziranja ondanzetronom nije preporučena jer nije vjerojatno da će bolesnici imati odgovor zbog antiemetičnog učinka samog ondanzetrona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine, antagonisti serotonina (5HT₃). ATK oznaka: A04AA01

Mehanizam djelovanja

Ondanzetron je potentan, visoko selektivan antagonist 5HT₃ receptora. Točan mehanizam njegovog djelovanja u kontroli mučnine i povraćanja nije poznat.

Kemoterapijski lijekovi i radioterapija mogu uzrokovati otpuštanje serotonina (5HT) u tankom crijevu i aktivacijom vagalnih aferentnih vlakana putem 5HT₃ receptora inducirati refleks povraćanja. Ondanzetron sprječava indukciju tog refleksa.

Aktivacija vagalnih aferentnih vlakana može uzrokovati i otpuštanje serotonina u području *area postremae*, smještene na dnu četvrte moždane komore, što također može potaknuti povraćanje centralnim mehanizmom. Stoga se utjecaj ondanzetrona na kontrolu mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom može objasniti antagonizmom 5HT₃ receptora na neuronima perifernog i središnjeg živčanog sustava.

Mehanizam djelovanja u postoperativnoj mučnini i povraćanju nije poznat, ali je vjerojatno sličan onom u mučnini i povraćanju uzrokovanim kemoterapijom i radioterapijom.

Još nije utvrđena uloga ondanzetrona u emezi uzrokovanoj opijatima.

Farmakodinamički učinci

Ondanzetron ne mijenja koncentraciju prolaktina u plazmi.

Produljenje QT intervala

Učinak ondanzetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom i pozitivno (moksifloksacin) kontroliranom, unakrsnom ispitivanju u 58 zdravih, odraslih muškaraca i žena. Primjenjivane su doze ondanzetrona od 8 mg i 32 mg kao intravenska infuzija tijekom 15 minuta. Pri najvišoj ispitivanoj dozi od 32 mg maksimalna srednja (gornja granica od 90 % CI) razlika QTcF u odnosu na placebo, nakon korekcije početne vrijednosti, iznosila je 19,6 (21,5) milisekundi. Pri najnižoj ispitivanoj dozi od 8 mg najveća srednja (gornja granica od 90 % CI) razlika QTcF u odnosu na placebo, nakon korekcije početne vrijednosti, iznosila je 5,8 (7,8) milisekundi. U ovom ispitivanju nije bilo izmjerenih vrijednosti QTcF većih od 480 milisekundi niti produljenja QTcF za više od 60 milisekundi. Nisu uočene značajne razlike u mjerenim elektrokardiografskim PR i QRS intervalima.

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (CINV)

Djelotvornost ondanzetrona, u kontroli mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom u liječenju karcinoma, utvrđena je u dvostruko-slijepom, randomiziranom ispitivanju u 415 bolesnika u dobi od 1 do 18 godina (S3AB3006). U danima s kemoterapijom, bolesnici su primali ili ondanzetron 5 mg/m² intravenski + ondanzetron 4 mg peroralno nakon 8-12 sati, ili ondanzetron 0,45 mg/kg intravenski + placebo peroralno nakon 8-12 sati. Nakon ciklusa kemoterapije obje su grupe uzimale 4 mg ondanzetron sirupa, dva puta dnevno kroz 3 dana. Potpuna kontrola povraćanja za najtežeg dana kemoterapije je bila 49 % (5 mg/m² intravenski + ondanzetron 4 mg peroralno) i 41 % (0,45 mg/kg intravenski + placebo peroralno). Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji ili prirodi štetnih događaja između dvije terapijske grupe.

Dvostruko-slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje (S3AB4003) u 438 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina pokazalo je potpunu kontrolu povraćanja za najtežeg dana kemoterapije u:

- 73 % bolesnika kada se ondanzetron primijenio intravenski u dozi od 5 mg/m² zajedno s 2-4 mg deksametazona oralno
- 71 % bolesnika kada se primijenio ondanzetron sirup u dozi od 8 mg + 2-4 mg deksametazona oralno u danima kemoterapije.

Nakon ciklusa kemoterapije obje grupe su primale 4 mg ondanzetron sirupa dva puta dnevno tijekom 2 dana. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji ili prirodi štetnih događaja između dvije terapijske grupe.

Djelotvornost ondanzetrona ispitivana je u otvorenom, nekomparativnom ispitivanju s jednom grupom ispitanika (S3A40320) u 75 djece, dobi 6 do 48 mjeseci. Sva su djeca primila tri doze od 0,15 mg/kg ondanzetrona intravenski i to 30 min prije početka kemoterapije te 4 i 8 sati nakon prve doze. Potpuna kontrola povraćanja postignuta je u 56 % bolesnika.

Drugo, otvoreno, nekomparativno ispitivanje s jednom grupom ispitanika (S3A239), ispitivalo je djelotvornost jedne intravenske doze ondanzetrona od 0,15 mg/kg uz dvije doze ondanzetrona od 4 mg peroralno za djecu < 12 godina i 8 mg za djecu ≥ 12 godina (ukupni broj djece n=28). Potpuna kontrola povraćanja postignuta je u 42 % bolesnika.

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV)

Djelotvornost pojedinačne doze ondanzetrona u prevenciji postoperativne mučnine i povraćanja ispitivana je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u 670 djece u dobi od 1 do 24 mjeseca (post-konceptualna dob \geq 44 tjedna, težina \geq 3 kg). Uključeni ispitanici su imali zakazane elektivne operativne zahvate u općoj anesteziji i ASA status \leq III. Jedna doza ondanzetrona od 0,1 mg/kg je primijenjena unutar 5 minuta nakon indukcije anestezije. Udio ispitanika koji su imali barem jednu epizodu povraćanja tijekom 24-satnog perioda praćenja (ITT) je bio veći u bolesnika koji su primali placebo u odnosu na one koji su primali ondanzetron (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Četiri dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja uključila su 1469 bolesnika oba spola (dobi od 2 do 12 godina) koji su bili pod općom anestezijom. Bolesnici su randomizirani tako da su primili ili pojedinačnu dozu ondanzetrona intravenski (0,1 mg/kg za pedijatrijske bolesnike težine 40 kg ili manje, 4 mg za pedijatrijske bolesnike teške više od 40 kg; broj bolesnika $n=735$) ili placebo (broj bolesnika $n=734$). Ispitivani lijek se primjenjivao tijekom najmanje 30 sekundi, neposredno prije ili nakon indukcije anestezije. Ondanzetron je bio značajno učinkovitiji od placeba u prevenciji mučnine i povraćanja. Rezultati ovih ispitivanja prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Prevencija i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) u pedijatrijskih bolesnika-terapijski odgovor tijekom 24 sata

		Ondanzetron	Placebo	
Ispitivanje	Ishod	%	%	p vrijednost
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	bez mučnine	64	51	0,004
S3GT11	bez povraćanja	60	47	0,004

CR = bez epizoda mučnine, hitnog simptomatskog liječenja ili povlačenja iz ispitivanja

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ondanzetron se pasivno i potpuno apsorbira iz probavnog sustava te podliježe metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Vršna koncentracija u plazmi (oko 30 ng/ml) postiže se za oko 1,5 sat nakon primjene doze od 8 mg. Pri dozama višim od 8 mg povećanje sistemske izloženosti ondanzetronu veće je od proporcionalnog, što može ukazivati na redukciju metabolizma prvog prolaza pri višim peroralnim dozama.

Srednja bioraspodivnost u zdravih muškaraca nakon peroralne primjene jedne tablete od 8 mg je približno 55-60 %. Bioraspodivnost nakon peroralne primjene blago je povećana u prisutnosti hrane, ali antacidi na nju ne utječu.

Nakon primjene 4 mg ondanzetrona putem intravenske infuzije tijekom 5 minuta, vršna koncentracija u plazmi doseže vrijednost od 65 ng/ml. Nakon intramuskularne primjene ondanzetrona, vršna koncentracija u plazmi od oko 25 ng/ml postiže se unutar 10 minuta nakon injekcije.

Nakon primjene ondanzetrona putem čepića, koncentracije ondanzetrona u plazmi postaju detektabilne 15 do 60 minuta nakon primjene. Koncentracija raste linearno dok ne dosegne vršnu koncentraciju od 20 - 30 ng/ml, tipično 6 sati nakon doziranja. Koncentracija u plazmi zatim pada, ali polaganije nego kao što je primijećeno nakon peroralne primjene zbog kontinuirane apsorpcije ondanzetrona.

Apsolutna bioraspoloživost ondanzetrona nakon primjene putem čepića je približno 60 % i ista je u oba spola.

Ispitivanja u zdravih, starijih dobrovoljcima nakon peroralne primjene ondanzetrona pokazala su blag, ali klinički neznatan porast bioraspoloživosti (65 %) i poluvremena (5 sati), ovisan o dobi ispitanika.

Distribucija

Ondanzetron se ne veže u visokom postotku za proteine (70-76%).

Raspoloživost ondanzetrona nakon peroralne, intramuskularne ili intravenske primjene u odraslih je slična: terminalno poluvrijeme je oko 3 sata, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je oko 140 l.

Biotransformacija

Ondanzetron se najvećim dijelom izlučuje iz sistemske cirkulacije putem jetrenog metabolizma preko više enzimatskih puteva. Odsutnost CYP2D6 enzima (debrizokinski polimorfizam) ne utječe na farmakokinetiku ondanzetrona.

Eliminacija

Ondanzetron se najvećim dijelom izlučuje iz sistemske cirkulacije putem jetrenog metabolizma. Manje od 5 % apsorbirane doze izlučuje se nepromijenjeno urinom.

Raspoloživost nakon peroralno, intramuskularno ili intravenski primijenjenog ondanzetrona je slična, sa završnim poluvremenom od oko 3 sata.

Poluvrijeme eliminacije nakon primjene čepića je uvjetovano brzinom apsorpcije ondanzetrona, a ne sistemskim klirensom i iznosi približno 6 sati.

Posebne skupine bolesnika

Spol

Razlike u raspoloživosti ondanzetrona odnose se na spol bolesnika, tako da je u žena veća brzina i opseg apsorpcije prilikom peroralnog doziranja te smanjen sistemski klirens i volumen raspodjele (u skladu s tjelesnom težinom).

Apsolutna bioraspoloživost nakon primjene putem čepića ista je u oba spola. Žene imaju nešto blaži, klinički neznatijan porast poluvremena u usporedbi s muškarcima.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (od 1 mjeseca do 17 godina)

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca (n=19) koji su imali operativni zahvat, klirens usklađen s težinom bio je približno 30 % sporiji nego u bolesnika u dobi od 5 do 24 mjeseca (n=22), ali usporediv s klirensom u bolesnika u dobi od 3 do 12 godina. Poluvrijeme u bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca je prosječno bilo 6,7 sati u usporedbi s 2,9 sati u bolesnika u dobi od 5 do 24 mjeseca i 3 do 12 godina. Razlike u farmakokinetičkim parametrima u bolesnika u dobi od 1 do 4 mjeseca mogu se djelomice objasniti većim udjelom ukupne tjelesne vode u novorođenčadi i dojenčadi te većim volumenom distribucije lijekova topivih u vodi kao što je ondanzetron.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do 12 godina, u kojih se obavljaju elektivni operativni zahvati pod općom anestezijom, apsolutne vrijednosti i za klirens i volumen distribucije ondanzetrona su smanjene u odnosu na vrijednosti kod odraslih bolesnika. Oba parametra rastu linearno s tjelesnom težinom i u dobi od 12 godina približavaju se vrijednostima koje imaju mlađe odrasle osobe. Kada se vrijednosti klirensa i volumena distribucije normaliziraju s tjelesnom težinom, vrijednosti ovih parametara su usporedive između različitih dobnih skupina. Korištenje doziranja putem tjelesne

težine kompenzira razlike vezane uz dob i učinkovito je u normaliziranju sistemske izloženosti u pedijatrijskih bolesnika.

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je nakon intravenske primjene ondanzetrona u 428 ispitanika (bolesnici s karcinomom, kirurški bolesnici i zdravi dobrovoljci) u dobi od 1 mjeseca do 44 godine. Na temelju ove analize, sistemska izloženost (AUC) ondanzetronu nakon oralnog ili iv. doziranja u djece i adolescenata bila je usporediva s odraslima, uz izuzetak dojenčadi od 1 do 4 mjeseca. Volumen je bio povezan s dobi i bio je niži u odraslih nego u dojenčadi i djece. Klirens je bio povezan s težinom, ali ne s dobi uz izuzetak dojenčadi od 1 do 4 mjeseca. Teško je zaključiti da li je dodatno smanjenje klirensa povezano s dobi u dojenčadi od 1 do 4 mjeseca ili se jednostavno radi o inherentnoj varijabilnosti zbog malog broja ispitanika uključenih u ovu dobnu skupinu. S obzirom da će bolesnici mlađi od 6 mjeseci primiti samo jednu dozu kod postoperativne mučnine i povraćanja, za pretpostaviti je da smanjen klirens ne bi trebao biti klinički značajan.

Stariji bolesnici

U ranoj fazi 1 ispitivanja u zdravih starijih dobrovoljaca blago je smanjen klirens ondanzetrona, a poluvrijeme u serumu produljeno, sve povezano s dobi ispitanika. Međutim, široka varijabilnost između ispitanika rezultirala je značajnim preklapanjem farmakokinetičkih parametara između mlađih (< 65 godina) i starijih (≥ 65 godina) ispitanika i nije primijećena ukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između mlađih i starijih bolesnika oboljelih od karcinoma uključenih u CINV klinička ispitivanja kako bi se podržala drugačija preporuka doziranja za starije osobe.

Na temelju novijih koncentracija ondanzetrona u plazmi i modelu izloženost-odgovor, veći učinak na QTcF predviđa se u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Specifične informacije vezane za doziranje predviđene su za bolesnike starije od 65 godina i starije od 75 godina za intravensko doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-60 ml/min), sistemski klirens i volumen raspodjele ondanzetrona nakon intravenske primjene su smanjeni, a posljedica toga je blagi, ali klinički neznatan porast poluvremena eliminacije (5,4 sata). Ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji su na redovitoj hemodijalizi (ispitivanja su se obavljala između dijaliza), pokazalo je da se farmakokinetika ondanzetrona temeljno ne mijenja nakon intravenske primjene.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, sistemski klirens ondanzetrona nakon peroralne, intravenske ili intramuskularne primjene znatno se smanjuje, s produljenim poluvremenom eliminacije (15 – 32 sata), a peroralna bioraspoloživost doseže 100 % vrijednosti zbog smanjenja presistemskog metabolizma. Farmakokinetika ondanzetrona nakon primjene putem čepića nije se pratila u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje na kloniranim ljudskim srčanim ionskim kanalima pokazalo je potencijal ondanzetrona da utječe na srčanu repolarizaciju putem blokade hERG kalijevih kanala pri klinički značajnim koncentracijama. Zamijećeno je produljenje QT intervala ovisno o dozi u temeljitom ispitivanju u dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza, bezvodna

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica

Opadry Yellow 32K52911:
hipromeloza
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
gliceroltriacetat
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) filmom obloženih tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-281152131

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travanj 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. srpanj 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.09.2020.