

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Zofran 8 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 8 mg ondanzetrona u obliku ondanzetronklorid dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Zofran 8 mg filmom obložene tablete sadrže 163,75 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, ovalne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "GXET5" na jednoj strani, dimenzija 12,5 x 6,5 mm.

### 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  $\geq 6$  mjeseci te u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) u djece u dobi  $\geq 1$  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

*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 puta primjene i 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 primijenjena 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.

\*Zofran čepići i Zofran sirup nisu registrirani u RH

Pedijatrijska populacija:

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

Doza ondanzetrona za CINV može se izračunati na temelju površine tijela (BSA, od eng. *body surface area*) ili na temelju 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/m<sup>2</sup>. 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 podijeljene doze) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

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

BSA	1. dan <sup>(a,b)</sup>	Od 2.-6. dana <sup>(b)</sup>
-----	-------------------------	------------------------------

< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg sirupa* nakon 12 sati	2 mg sirupa* svakih 12 sati
≥ 0,6 m <sup>2</sup> i ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg sirupa* ili 1 tableta od 4 mg* nakon 12 sati	4 mg sirupa* ili 1 tableta od 4 mg* svakih 12 sati
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili 8 mg i.v. plus 8 mg sirupa* ili 1 tableta od 8 mg nakon 12 sati	8 mg sirupa* ili 1 tableta od 8 mg 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

\* Zofran sirup i filmom obložena tableta u jačini od 4 mg nisu registrirani u Republici Hrvatskoj

#### Doziranje prema tjelesnoj težini:

Ukupne dnevne doze Zofrana, 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 (Tablica 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 <sup>(a,b)</sup>	2.-6. dan <sup>(b)</sup>
≤ 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 sirupa* ili 1 tableta od 4 mg* 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

\* Zofran sirup i filmom obložena tableta u jačini od 4 mg nisu registrirani u Republici Hrvatskoj

#### *Stariji bolesnici:*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:*

Nije potrebna promjena dnevnog doziranja, učestalosti doziranja niti puta 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 debrižokina. 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 $\geq 1$ 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:*

Prevenција postoperativne mučnine i povraćanja (PONV): U pedijatrijskih bolesnika kod kojih se obavlja operativni zahvat pod općom anestezijom, ondanzetron se može primijeniti u obliku polagane intravenske injekcije (u trajanju ne kraćem od 30 sekundi) u pojedinačnoj dozi od 0,1 mg/kg do najviše 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, ondanzetron se može primijeniti u obliku polagane intravenske injekcije (u trajanju ne kraćem od 30 sekundi) u dozi od 0,1 mg/kg do najviše 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 puta 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 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:*

U bolesnika koji imaju slab 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

Tablete treba progutati cijele s tekućinom.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

Kontraindicirana je istodobna primjena apomorfina temeljem prijave izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondazetron 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 5HT<sub>3</sub> receptora.

Respiratorne događaje treba liječiti simptomatski, a kliničari ih moraju posebno pratiti kao predkazujuće 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. 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.

U bolesnika liječenih ondanzetronom zabilježeni su slučajevi ishemije miokarda. U nekih bolesnika, posebno u slučaju intravenske primjene, simptomi su se pojavili odmah nakon primjene ondanzetrona, ali su se povukli s brzim liječenjem. Stoga, potreban je oprez tijekom i nakon primjene ondanzetrona. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome ishemije miokarda.

Hipokalijemija i hipomagnezijemija se moraju korigirati prije primjene ondanzetrona.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi bolesnika sa serotoninским sindromom (uključujući i 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 klinički nužno, preporučuje se pratiti stanje bolesnika na odgovarajući način.

Poznato je da ondanzetron usporava peristaltiku debelog 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/m<sup>2</sup> uz jednu peroralnu dozu nakon toga. U kliničkim ispitivanjima nije uspoređivana djelotvornost ovakva dva različita režima doziranja. Usporedba putem ukriženog ispitivanja ukazuje na sličnu djelotvornost oba režima doziranja (dio 5.1.).

Zofran 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 istodobno daju uz njega. 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 citokroma P450 enzima: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Zbog više metaboličkih enzima koji mogu metabolizirati ondanzetron, inhibicija ili smanjena aktivnost jednog od enzima (npr. genetski nedostatak CYP2D6) normalno se kompenzira drugim enzimima i uzrokuje manje ili ne tako značajne promjene u ukupnom klirensu ondanzetrona ili potrebnim dozama.

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

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

Istodobna uporaba ondanzetrona i kardiotskičnih lijekova (npr. antraciklina poput doksorubicina, daunorubicina ili trastuzumaba), antibiotika (kao što su eritromicin ili ketokonazol), antiaritmika (kao što je amiodaron) i beta blokatora (kao što su atenolol ili timolol) može povećati rizik od nastanka aritmija (vidjeti dio 4.4.).

*Serotoninerški lijekovi (npr. SSRI i SNRI):* nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi bolesnika sa serotoninim sindromom (uključujući i promijenjeno mentalno stanje, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) nakon istodobne primjene ondanzetrona i drugih serotoninerških lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)) (vidjeti dio 4.4.).

*Apomorfin*: temeljem prijave izrazite hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondanzetron primjenjivao s apomorfinom, istodobna primjena s apomorfinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

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

*Tramadol*: podaci iz malih ispitivanja ukazuju da ondanzetron može umanjiti analgetički učinak tramadola.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti upotrebu kontracepcije. Žene reproduktivnog potencijala treba savjetovati da ondanzetron može štetiti razvoju fetusa. Seksualno aktivnim ženama reproduktivnog potencijala preporučuje se korištenje učinkovite kontracepcije (metode koje rezultiraju trudnoćom u manje od 1% slučajeva) tijekom liječenja ondanzetronom i dva dana nakon prestanka liječenja.

##### Trudnoća

Potrebno je potvrditi status trudnoće za žene reproduktivnog potencijala prije započinjanja liječenja ondanzetronom.

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.(vidjeti dio 5.3)

Ondanzetron se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ondanzetron u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se ondanzetron izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Lijek se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

##### Plodnost

Nema podataka o utjecaju ondanzetrona na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama dokazano je da ondanzetron ne utječe na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. 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 ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Vrlo česte, česte i manje česte nuspojave određene su uglavnom na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja. Incidencija nuspojava u skupini koja je koristila placebo uzeta je u obzir. Rijetke i vrlo rijetke nuspojave određene su uglavnom na temelju post-marketingških spontanijih prijava.

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

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	rijetko	trenutne reakcije preosjetljivosti, ponekad teške, uključujući anafilaktičku reakciju.
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	vrlo često	glavobolja.
	manje često	napadaji, poremećaji pokreta uključujući ekstrapiramidne reakcije poput distoničkih reakcija, okulogirne krize te diskinezije <sup>(1)</sup> .
	rijetko	omaglica pretežito tijekom brze intravenske primjene, koja se u većini slučajeva može spriječiti ili riješiti produljenjem trajanja infuzije.
<b>Poremećaji oka</b>	rijetko	prolazni poremećaji vida (npr. zamućenje vida) pretežito tijekom intravenske primjene
	vrlo rijetko	prolazna sljepoća, pretežito tijekom intravenske primjene <sup>(2)</sup> .
<b>Srčani poremećaji</b>	manje često	aritmije, bol u prsima s depresijom ST segmenta ili bez nje, bradikardija.
	rijetko	produljenje QTc (uključujući <i>torsade de pointes</i> ) (vidjeti dio 4.4).
	nepoznato	ishemija miokarda (vidjeti dio 4.4)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	često	osjećaj vrućine ili crvenilo praćeno osjećajem vrućine.
	manje često	hipotenzija.
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	manje često	štucanje.
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	često	konstipacija.
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	manje često	asimptomatski porast testova jetrene funkcije <sup>(3)</sup> .
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	vrlo rijetko	toksične kožne erupcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu.
<p>1. Zabilježene bez definitivnog dokaza trajnih kliničkih posljedica.</p> <p>2. Većina prijavljenih slučajeva sljepoće se povukla unutar 20 minuta. Većina bolesnika je primila kemoterapiju koja je uključivala cisplatin. Za neke slučajeve prolazne sljepoće prijavljeno je da su kortikalnog porijekla.</p> <p>3. Ovi događaji su zabilježeni kao česti u bolesnika koji primaju kemoterapiju s cisplatinom.</p>		

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

Iskustvo s predoziranje ondanzetronom je ograničeno. U većini slučajeva, simptomi su bili slični onima zabilježenim u bolesnika koji su primili preporučene doze (vidjeti dio 4.8.). Zabilježene pojave 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.

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: Antagonisti serotonina (5HT<sub>3</sub>). ATK oznaka: A04AA01.

#### Mehanizam djelovanja

Ondanzetron je potentan, visoko selektivni antagonist 5HT<sub>3</sub> receptora. Točan mehanizam njegova djelovanja u kontroli mučnine i povraćanja nije poznat.

Kemoterapijski lijekovi i radioterapija mogu uzrokovati otpuštanje serotonina (5HT) u tankom crijevu, koji može inducirati refleks povraćanja aktivirajući vagusna aferentna vlakna putem 5HT<sub>3</sub> receptora. Ondanzetron sprječava indukciju tog refleksa.

Aktivacija vagusnih aferentnih vlakana može također uzrokovati otpuštanje serotonina u području *areae postremae*, smještene na dnu četvrte moždane komore, čime se također može potaknuti povraćanje centralnim mehanizmom. Stoga se utjecaj ondanzetrona na kontrolu mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom može objasniti antagonizmom 5HT<sub>3</sub> receptora na neuronima perifernog i središnjeg živčanog sustava.

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

Uloga ondanzetrona u emezi uzrokovanoj opijatima još nije utvrđena.

#### 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, ukriženom 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> zajedno s 2-4 mg deksametazona peroralno
- 71% bolesnika kada se primijenio ondanzetron sirup u dozi od 8 mg + 2-4 mg deksametazona peroralno 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 (S3A40320) s jednom grupom ispitanika 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 (S3A239) s jednom grupom ispitanika, 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 (postkonceptualna dob ≥ 44 tjedna, težina ≥ 3 kg). Uključeni ispitanici su imali zakazane elektivne operativne zahvate u općoj anesteziji i ASA status ≤ 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 bila veća u onih koji su primali placebo u odnosu na one koji su primali ondanzetron (28% vs. 11%, p<0,0001).

Četiri dvostruko-slijepa, placebo 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 4: Prevencija i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja (PONV) u pedijatrijskih bolesnika-terapijski odgovor tijekom 24 sata

<b>Ispitivanje</b>	<b>Ishod</b>	<b>Ondanzetron %</b>	<b>Placebo %</b>	<b>p vrijednost</b>
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	bez mučnine	64	51	0,004
S3GT11	bez povraćanja	60	47	0,004

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

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva ondanzetrona ne mijenjaju se prilikom ponovljenog doziranja.

### Apsorpcija

Nakon intramuskularne i intravenske primjene ondanzetrona postiže se ekvivalentna sistemska izloženost.

Nakon peroralne primjene ondanzetron se pasivno i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i metabolizira se prvim prolazom kroz jetru. Vršnu plazmatsku koncentraciju od oko 30 ng/ml postiže oko sat i pol nakon primjene doze od 8 mg. Pri dozama višim od 8 mg, porast sistemske izloženosti ondanzetronu je veći od proporcionalnog, što može ukazivati na redukciju metabolizma prvog prolaza pri višim peroralnim dozama.

Srednja bioraspoloživost u zdravih muškaraca nakon peroralne primjene jedne tablete od 8 mg je približno 55-60%. U prisutnosti hrane bioraspoloživost je nakon peroralne primjene blago povećana, ali nije podložna utjecaju antacida.

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, karakteristično 6 sati nakon doziranja. Koncentracija u plazmi tada 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 dobrovoljaca pokazala su blag, ali klinički neznan porast bioraspoloživosti (65%) i poluvremena (5 h) ondanzetrona, povezan sa starosnom dobi.

#### Distribucija

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

Raspoloživost nakon peroralno, intramuskularno ili intravenski primijenjenog ondanzetrona u odraslih je slična, sa završnim poluvremenom od oko 3 sata i volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 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 u urin.

Raspoloživost nakon peroralno, intramuskularno ili intravenski primijenjenog ondanzetrona je slična, s 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 u oba spola. Žene imaju nešto blaži, klinički neznatniji porast poluvremena u usporedbi s muškarcima.

### *Pedijatrijska populacija*

Djeca i adolescenti (od 1 mjeseca do 17 godina)

U pedijatrijskih bolesnika 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 bio 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 klirens i vrijednosti 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 učinkovit 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. 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 klirens ondanzetrona blago je smanjen, a poluvrijeme u serumu produljeno, sve povezano s dobi ispitanika. Međutim, široka varijabilnost između ispitanika rezultirala je znatnim preklapanjem farmakokinetičkih parametara između mladih (< 65 godina) i starijih ispitanika (≥ 65 godina) i nije primijećena ukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između mladih i starijih bolesnika oboljelih od karcinoma uključenih u CINV klinička ispitivanja kojom 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 ≥ 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 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 poluvijeka 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*

Nakon oralne, intravenske ili intramuskularne primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, sistemski klirens ondanzetrona 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**

#### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora i kunića, trudne ženke primale su tijekom perioda organogeneze oralne doze ondanzetrona do 15 mg/kg/dan, odnosno 30 mg/kg/dan. S izuzetkom blagog smanjenja tjelesne težine majke kunića, nije bilo značajnih učinaka ondanzetrona na životinje majke ili razvoj potomaka. Pri dozama od 15 mg/kg/dan u štakora i 30 mg/kg/dan u kunića, maternalna doza je bila približno 6 do 24 puta maksimalne preporučene doze u ljudi od 24 mg/dan, izračunate temeljem površine tijela. U ispitivanju toksičnosti tijekom pre- i postnatalnog razvoja, trudne ženke štakora primale su oralne doze ondanzetrona do 15 mg/kg/dan od 17. dana trudnoće do 21. dana, koji je dan okota. S izuzetkom blagog smanjenja tjelesne težine majke, nije bilo učinaka na trudne ženke štakora te pre- i postnatalni razvoj njihovih potomaka, uključujući reproduktivni performans parene F1 generacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra:

laktoza, bezvodna  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
magnezijev stearat

#### Ovojnica:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Zofran tablete čuvajte na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 tableta po 8 mg u blister pakiranju (Al/PVC//Al), u kutiji.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zofran 8 mg filmom obložene tablete: HR-H-774416957

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26.02.1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25.07.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01. rujna 2022.