

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOFRAN, 2 mg/ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süste- või infusioonilahuse 1 ml sisaldab ondansetroonvesinikkloriidihüdraati koguses, mis vastab 2 mg ondansetroonile.

INN. Ondansetronum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge, värvitu, steriilne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pahaloomulise kasvaja kemoterapiast või radioterapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine. Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine.

Lapsed

Pahaloomulise kasvaja kemoterapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kemo- ja radioterapia poolt põhjustatud iiveldus ja oksendamine. Vähktõve ravi emetogeensus sõltub kasutatava kemo- ja radioterapia skeemist (annused, ravimkombinatsioonid). Zofran'i manustamisviisi ja annuse valikul peab arvestama emetogeensususe raskusastet ning lähtuma alljärgnevast.

Täiskasvanud:

Emetogeenne kemo- ja radioterapia: ondansetrooni soovitatav intravenoosne või intramuskulaarne annus on 8 mg, manustatuna vahetult enne ravi. Hilisema iivelduse ja oksendamise vältimiseks (24 tundi pärast ravi algust) soovitatakse Zofran'i manustada suu kaudu.

Tugevalt emetogeense kemoterapia korral on ondansetrooni maksimaalne algannus 16 mg i.v. infusioonina 15 minuti jooksul. Intravenoosselt ei tohi üle 16 mg ühekordseid annuseid kasutada, annusest sõltuva QT-intervalli pikenemise riski tõttu. Tugevalt emetogeense kemoterapia korral võib ondansetrooni efektiivsust suurendada täiendavalt ühekordse intravenoosse deksametasoonnaatriumfosfaadi 20 mg annusega, manustatuna enne kemoterapiat.

Intravenoosseid annuseid üle 8 mg ja kuni 16 mg tuleb enne manustamist lahjendada 50...100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega või 5% dekstroosi lahusega ja manustada vähemalt 15 minutilise infusioonina (vt lõik 6.6). Alla 8 mg annuseid ei ole vaja lahjendada ja võib manustada aeglase intramuskulaarse või intravenoosse süstena vähemalt 30 sekundi jooksul.

Ondansetrooni algannusele võib nelja tunni järel manustada täiendavalt kaks 8 mg annust i.m või i.v annusena (vähemalt 30 sekundi jooksul) või püsiinfusioonina annuses 1 mg/tunnis kuni 24 tunni jooksul.

Et vältida hilisemat iiveldust ja oksendamist, peaks 24 tundi pärast ravi algust jätkama Zofran'i suukaudset manustamist.

Lapsed ja noorukid (6-kuused kuni 17-aastased)

Kemoteraapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise korral võib annuse arvutamisel lähtuda kehapindalast või kehakaalust. Lastega läbi viidud kliinilistes uuringutes manustati ondansetrooni intravenoosse infusioonina, lahjendatuna 25...50 ml füsioloogilise lahuse või muu sobiva infusioonilahusega (vt kasutamise ja käsitlemise juhised) ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minutit.

Annustamine kehapindala järgi

Ondansetrooni tuleb manustada vahetult enne kemoteraapiat ühekordselt intravenoosselt annuses 5 mg/m². Ühekordne intravenoosne annus ei tohi ületada 8 mg. Suukaudse annusega võib alustada 12 tunni pärast ja sellega jätkata kuni 5 päeva (Tabel 1). Täiskasvanute annuseid ei tohi ületada.

Tabel 1. Kehapindalast lähtuv annustamine kemoteraapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise korral (lapsed vanuses 6 kuud kuni 17 aastat).

Kehapindala	1. päev	Päevad 2...6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. pluss 12 tunni pärast 2 mg suukaudselt	2 mg suukaudselt iga 12 tunni järel
≥ 0,6 m ² ... ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. pluss 12 tunni pärast 4 mg suukaudselt	4 mg suukaudselt iga 12 tunni järel
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. või 8 mg i.v. pluss 12 tunni pärast 8 mg suukaudselt	8 mg suukaudselt iga 12 tunni järel

Annustamine kehakaalu järgi

Ondansetrooni tuleb manustada vahetult enne kemoteraapiat ühekordselt intravenoosselt annuses 0,15 mg/kg. Ühekordne intravenoosne annus ei tohi ületada 8 mg. Esimesel päeval manustatakse 2 järgmist annust iga 4 tunni järel intravenoosselt. Suukaudse annusega võib alustada 12 tunni pärast ja sellega jätkata kuni 5 päeva (Tabel 2). Täiskasvanute annuseid ei tohi ületada.

Tabel 2. Kehakaalust lähtuv annustamine kemoteraapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise korral (lapsed vanuses 6 kuud kuni 17 aastat).

Kehakaal	1. päev	Päevad 2...6
≤10 kg	Kuni 3 annust 0,15 mg/kg i.v. iga 4 tunni järel	2 mg suukaudselt iga 12 tunni järel
> 10 kg	Kuni 3 annust 0,15 mg/kg i.v. iga 4 tunni järel	4 mg suukaudselt iga 12 tunni järel

Eakad: üle 65-aastastel patsientidel tuleb kõik intravenoossed annused lahjendada ja manustada 15-minutilise infusioonina ning kui on korduvannuse manustamise vajadus, tuleb seda teha vähemalt 4 tunni pärast.

65...74-aastastele patsientidele tuleb ondansetrooni intravenoosne algannus 8...16 mg manustada 15 minuti jooksul, millele võib vähemalt 4 tunniste vahedega täiendavalt manustada kaks 8 mg annust 15-minutilise infusioonina.

75-aastastel ja vanematel patsientidel ei tohi ondansetrooni algannus ületada 8 mg, manustatuna 15 minuti jooksul infusioonina. 8 mg algannusele võib vajadusel vähemalt 4 tundi vahedega täiendavalt manustada kaks 8 mg annust 15-minutilise infusioonina. (vt lõik 5.1, Patsientide erirühmad, *Eakad*).

Neerukahjustus: ravimi ööpäevast annust, manustamissagedust ega -viisi ei pea muutma.

Maksakahjustus: keskmise või raske maksakahjustusega isikutel on ondansetrooni kliirens tunduvalt vähenenud ning poolväärtusaeg plasmas oluliselt pikem. Sellise patsiendi ööpäevane annus ei tohi ületada 8 mg.

Manustamine sparteiini/debrisokviini ainevahetushäirega patsiendile: sellistel patsientidel ei ole ondansetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud ning korduval manustamisel ei erine ravimi ekspositsioon üldpopulatsioonis täheldatust. Seetõttu ei pea muutma ravimi ööpäevast annust ega manustamissagedust.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine. Täiskasvanud: operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks tuleb anesteesia induktsiooni ajal manustada ühekordselt 4 mg Zofran'i süstituna aeglaselt veeni või lihasesse.

Operatsioonijärgset tekkinud iivelduse ja oksendamise raviks on soovitatav manustada 4 mg Zofran'i ühekordselt süstituna aeglaselt veeni või lihasesse.

Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuu kuni 17 aastat): lastele manustatakse operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ja raviks ondansetrooni aeglase veenisüstina (mitte vähem kui 30 sekundit) 0,1 mg/kg (maksimaalselt 4 mg) enne või pärast üldanesteesia induktsiooni või selle ajal või pärast operatsiooni.

Eakad patsiendid: ondansetrooni on harva kasutatud eakate operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ja raviks, samas on üle 65-aastased kemoteraapiat saanud patsiendid talunud ondansetrooni hästi.

Neerukahjustus: ravimi ööpäevast annust, manustamissagedust ja -viisi ei pea muutma.

Maksakahjustus: keskmise või raske maksakahjustusega isikutel on ondansetrooni kliirens tunduvalt vähenenud ning poolväärtusaeg plasmas oluliselt pikem. Sellise patsiendi ööpäevane annus ei tohi ületada 8 mg.

Manustamine sparteiini/debrisokviini ainevahetushäirega patsiendile: sellistel patsientidel ei ole ondansetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud ning korduval manustamisel ei erine ravimi ekspositsioon üldpopulatsioonis täheldatust. Seetõttu ei pea muutma ravimi ööpäevast annust ega manustamissagedust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Koosmanustamine apomorfiiniga (tuginedes ondansetrooni ja apomorfiinvesinikkloriidi koosmanustamise järgselt tekkinud tugevalt väljendunud hüpotensiooni ja teadvusekaotuse tekke kohta saadud teadetele).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendid, kes on ülitundlikud teiste valikuliste 5HT₃-retseptorite antagonistide suhtes, võivad olla ülitundlikud ka ondansetrooni suhtes.

Ondansetroon pikendab annusest sõltuvalt QT-intervalli (vt lõik 5.1). Lisaks on ondansetrooni kasutataval patsientidel teatatud turuletulekujärgsetes kõrvaltoime teatistes *Torsade de Pointes* esinemisest. Tuleb hoiduda ondansetrooni kasutamisest kaasasündinud pika QT-intervalli sündroomiga patsientidel. Ondansetrooni tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on või võib tekkida QTc pikenemine, sh elektrolüütide tasakaaluhäirete, südame paispuudulikkuse, bradüarütmia patsiendid, või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid.

Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tuleb korrigeerida enne ravi alustamist ondansetrooniga.

Ondansetrooni ja teiste serotonergiliste ravimite koosmanustamise järgselt on kirjeldatud serotoniini sündroomi (vt lõik 4.5). Kui ondansetrooni ja teiste serotonergiliste ravimite koosmanustamine on kliiniliselt õigustatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida.

Ondansetroon kiirendab jämesoole läbitavust, mistõttu tuleb patsiente, kellel esinevad kergekujulised sooleobstruktsiooni nähud, pärast ravimi manustamist jälgida.

Patsientidel, kellele on tehtud adenotonsillektoomia, võib iivelduse ja oksendamise vältimine ondansetrooniga maskeerida varjatud veritsust. Seetõttu tuleb neid patsiente pärast ondansetrooni manustamist hoolikalt jälgida.

Ondansetrooni koos hepatotoksiliste kemoterapeutikumidega saavaid lapsi tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni häirete suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Andmed ondansetrooni omaduste kohta kiirendada või pärssida teiste samaaegselt manustatavate ravimite metabolismi puuduvad. Eriuuringutest on ilmnenu, et ondansetrooni manustamisel koos alkoholi, temasepaami, furosemiidi, alfentaniili, tramadooli, morfiini, lidokaiini, tiopentaali või propofooliga ei ole koostoimeid tekkinud.

Ondansetroon metaboliseerib maksa tsütokroom P-450 ensüümide CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2 vahendusel. Ondansetrooni metaboliseerivate ensüümide rohkuse tõttu kompenseeritakse ühe ensüümi inhibeerimine või vähenenud aktiivsus (nt CYP2D6 geneetiline defitsiit) tavaliselt teiste ensüümide poolt ja sellega peaks kaasnema vähenenud või ebaoluline ondansetrooni kogukliirensi või annuse muutuse vajadus.

Ettevaatus on vajalik ondansetrooni manustamisel koos QT-intervalli pikendavate ja/või elektrolüütide tasakaaluhäireid tekitavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Apomorfiin

Tuginedes ondansetrooni ja apomorfiinvesinikkloriidi koosmanustamise järgselt tekkinud tugevalt väljendunud hüpotensiooni ja teadvusekaotuse tekke kohta saadud raportitele on koosmanustamine apomorfiiniga vastunäidustatud.

Fenütoiin, karbamasepiin ja rifampitsiin

Patsientidel, kes said ravi tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin ja rifampitsiin), pikenes ondansetrooni oraalne kliirens ja vähenes plasmakontsentratsioon.

Serotonergilised ravimid (nt SSRId ja SNRIId)

Ondansetrooni ja teiste serotonergiliste ravimite, sh selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRIId) ja serotoniini noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRIId) (vt lõik 4.4) koosmanustamise järgselt on kirjeldatud serotoniini sündroomi (sh vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus ja neuromuskulaarsed häired).

Tramadool

Väikesemahulistest uuringutest saadud andmed näitavad, et ondansetroon võib vähendada tramadooli valuvaigistavat toimet.

Ondansetrooni manustamine koos ravimitega, mis võivad tekitada QT-intervalli pikenemist, võib põhjustada probleemi süvenemist (vt lõik 4.4).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Ondansetrooni ohutus rasedatel ei ole kindlaks tehtud.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet embrüo või loote arengule, raseduse kulule ning peri- ja postnataalsele arengule. Loomkatsed ei ole aga üheselt ülekantavad inimestele ning seega ei ole ondansetrooni kasutamine raseduse ajal soovitatav.

Imetamine

Uuringud on näidanud, et ondansetroon eritub loomade piima. Ondansetrooni saavatel naistel ei soovitata seetõttu last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Psühhomotoorsetes testides ei mõjuta ondansetroon reaktsioonikiirust ega põhjusta sedatsiooni.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$), sealhulgas üksikjuhud. Andmed kõrvaltoimete kohta, mis esinesid väga sageli, sageli ja aeg-ajalt, on saadud kliinilistest uuringutest. Harva ja väga harva esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb pärast müügiloa saamist teatatud kõrvaltoimete esinemissagedusel.

Järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused on esinenenud ondansetrooni standardsete soovitatavate annuste kasutamisel vastavalt näidustustele ja ravimvormile.

Immuunsüsteemi häired

Harv: kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, mõnikord raskekujulised, sh anafülaksia.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu.

Aeg-ajalt: krampid ja liigutushäired (kaasa arvatud ekstrapüramidaalnähud nagu düstonilised reaktsioonid, okulogüüriline kriis ja düskineesia)¹.

Harv: pearinglust esineb valdavalt ondansetrooni kiirel manustamisel veeni.

Silma kahjustused

Harv: mööduvad nägemishäired (nt nägemise ähmastumine), eelkõige ondansetrooni manustamisel veeni.

Väga harv: mööduv nägemiskaotus, eriti ravimi intravenoosel manustamisel².

Südame häired

Aeg-ajalt: südame rütmihäired, valu rindkeres koos või ilma ST-segmendi depressioonita, bradükardia.

Harv: QTc-intervalli pikenemine (sh *Torsade de Pointes*).

Vaskulaarsed häired

Sage: soojatunne või õhetus.

Aeg-ajalt: hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: luksumine.

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse asümptomaatiline tõus³.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: toksiline nahakahjustus sh toksiline epidermise nekrolüüs

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: lokaalsed süstekoha reaktsioonid.

1. Nimetatud kõrvaltoimete korral ei ole esinenud püsivaid jääknähte.
2. Valdav enamus nägemiskaotuse episoodidest laheneb 20 minutiga. Suurem osa patsientidest, kellel nimetatud kõrvaltoime esines, olid saanud ravi mitmete kemoterapeutikumidega, sealhulgas tsisplatiiniga. Mõned mööduvad nägemiskaotuse episoodid olid kortikaalse päritoluga.
3. Nimetatud kõrvaltoime esines sageli patsientidel, kes said kemoteraapiat tsisplatiiniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ondansetrooni üleannustamise kohta on andmed vähesed. Enamikel juhtudel sarnanesid sümptomid nendele, mida on kirjeldatud ka soovitatavaid annuseid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.8). Kirjeldatud ilminguteks on nägemishäired, tugev kõhukinnisus, hüpotensioon ja vasovagaalne episood koos mööduva teise astme AV-blokaadiga.

Ondansetroon pikendab annusest sõltuvalt QT-intervalli. Üleannustamisel on soovitatav EKG monitooring.

Ravi

Ondansetroonile ei ole spetsiifilist antidooti, seetõttu tuleb üleannustamise kahtluse korral vajadusel rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Oksejuure preparaatide kasutamist ondansetrooni üleannustamise raviks ei soovitata, sest ondansetrooni antiemeetilise toime tõttu ei ole need preparaadid tõenäoliselt efektiivsed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Iiveldus- ja oksendamisvastased ained: ATC-kood: A04AA01

Ondansetroon on tugevatoimeline valikuline 5HT₃-retseptorite antagonist. Tema iivelduse ja oksendamise vastane toimemehhanism ei ole täpselt teada.

Kasvajavastased kemoterapeutilised preparaadid ja radioteraapia võivad peensooles põhjustada serotoniini vabanemist, mis aktiveerib 5HT₃-retseptorite kaudu uitnärvli aferentseid kiude ning kutsub esile okserefleksi.

Uitnärvli aferentsete kiudude aktiveerimine võib põhjustada ka 5HT vabanemist *area postrema*'s, IV ajuvatsakese põhjas, mis põhjustab oksendamist. Tuginedes eeltoodule on ondansetrooni kemo- ning radioteraapiast põhjustatud iivelduse ning oksendamise vastane toime seletatav valikulise 5HT₃-retseptorite antagonismiga perifeerses ning kesknärvisüsteemis paiknevatele neuronitele.

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vastase toime mehhanismid ei ole teada, kuid on võimalik, et ka siin toimivad samad tegurid, mis tsütotoksilise ravi puhul.

Ondansetroon ei muuda prolaktiini kontsentratsiooni plasmas.

QT-intervalli pikenemine

Ondansetrooni toimet QTc-intervalli pikenemisele hinnati topeltpimesdas randomiseeritud, platseebo ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) ristuvast uuringus 58 tervel täiskasvanud mehel ja naisel.

Kasutati ondansetrooni annuseid 8 mg ja 32 mg, mida manustati 15 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Maksimaalne testitud annus oli 32 mg, mille korral keskmine maksimaalne (CI 90% ülemine piir) QTcF erinevus platseebost pärast algväärtuse korrigeerimist oli 19,6 (21,5) msec.

Väikseima testitud annuse – 8 mg korral oli keskmine maksimaalne (CI 90% ülemine piir) QTcF erinevus platseebost pärast algväärtuse korrigeerimist 5,8 (7,8) msec. Selles uuringus ei esinenud QTc mõõtmisel väärtusi üle 480 msec ja QTc tõusu üle 60 msec.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ondansetrooni farmakokineetilised omadused ei muutu korduval manustamisel.

Imendumine. Ekvivalentne süsteemne ekspositsioon saavutatakse peale manustamist lihasesse ja veeni.

Jaotumine. Ondansetroon ei seonu ulatuslikult plasmavalkudega (70...76%). Ondansetrooni jaotuvus täiskasvanud inimese organismis kõigi manustamisviiside puhul on ühesugune, püsiseisundi jaotuvusruumala on umbes 140 l.

Metabolism. Ondansetroon metaboliseerub peamiselt maksas mitmete ensüümide osalusel. Ensüümi CYP2D6 puudumine (debrisokviini polümorfism) ei mõjuta ondansetrooni farmakokineetikat.

Eritumine. Alla 5% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi.

Patsientide erirühmad

Sugu

Naistel on ravimi imendumise kiirus ja ulatus suuremad pärast suukaudset manustamist ning süsteemne kliirens ja jaotusruumala (kohandatud kehakaalu järgi) väiksemad.

Lapsed ja noorukid (1-kuused kuni 17-aastased)

Kliinilises uuringus, kus osales 51 patsienti vanuses 1 kuni 24 kuud, manustati uuringus osalejatele enne operatsiooni ondansetrooni annuses 0,1 või 0,2 mg/kg.

Patsientidel vanuses 1 kuni 4 kuud oli ravimi kliirens normaliseeritult kehakaalule keskmiselt 30% madalam võrreldes 5...24-kuusete patsientidega. Samas oli patsientidel vanuses 1 kuni 4 kuud ravimi kliirens võrreldav 3...12-aastaste patsientidega.

Ravimi poolväärtusaeg patsientidel vanuses 1 kuni 4 kuud oli keskmiselt 6,7 tundi, patsientidel vanuses 5 kuni 24 kuud ja 3 kuni 12 aastat 2,9 tundi.

Patsientidel vanuses 1 kuni 4 kuud ei ole näidustatud ravimi annuse kohandamine, kuna postoperatiivse iivelduse ja oksendamise raviks on selles vanusegrupis näidustatud ainult ühekordne intravenoosne annus. Farmakokineetiliste omaduste erinevused patsientidel vanuses 1 kuni 4 kuud võrreldes teiste vanusegruppidega on osaliselt seletatavad suurema jaotuvusruumalaga.

Uuringus, kus osales 21 patsienti vanuses 3 kuni 12 aastat, kellele teostati operatsioon üldanesteesias, olid ondansetrooni kliirensi ja jaotuvusruumala absoluutväärtused pärast ondansetrooni 2 mg (vanuses 3 kuni 7 aastat) või 4 mg (vanuses 8 kuni 12 aastat) annuse ühekordset intravenoosset manustamist madalamad võrreldes täiskasvanud patsientide kliirensi ja jaotuvusruumala absoluutväärtustega.

Mõlemad parameetrid tõusid lineaarselt korrelatsioonis patsiendi kaaluga.

12-aastastel sarnanesid mõõdetavad väärtused noorte täiskasvanutega.

Kui kliirensi ja jaotuvusruumala väärtused arvestati ümber vastavalt kehakaalule, olid parameetrite väärtused kõikides vanusegruppides sarnased. Kasutades kaalupõhist annustamist (0,1 mg/kg kuni maksimaalse annuseni 4 mg) on võimalik kompenseerida parameetrite kõikumisi ning on võimalik tagada efektiivne annustamine lastel.

Teostati rahvastiku farmakokineetiline analüüs, milles osales 74 patsienti vanuses 6 kuni 48 kuud, kellele manustati kemoteraapia järgse iivelduse ja oksendamise raviks ondansetrooni 0,15 mg/kg intravenoosselt iga 4 tunni järel kolmel järjestikusel korral ning 41 patsienti vanuses 1 kuni 24 kuud, kellele manustati operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks ondansetrooni ühekordse annusena 0,1 mg/kg või 0,2 mg/kg intravenoosselt.

Põhinedes rahvastiku farmakokineetilistele parameetritele, mis kehtivad patsientidele vanuses 1 kuni 48 kuud, viib ondansetrooni 0,15 mg/kg intravenoosne manustamine iga nelja tunni järel kolmel järjestikusel korral süsteemse ravimisalduseni (AUC), mis on võrreldav 5-kuusete kuni 24-kuusete kirurgiliste patsientide AUC'ga. Samas on saadav AUC sarnane varasemalt teostatud uuringutes osalenud vähihaigete laste (4-aastased kuni 18-aastased) ja kirurgiliste patsientide (3-aastased kuni 12-aastased) AUC'ga.

Eakad

Varajases I faasi kliinilises uuringus tervete eakate vabatahtlikega näidati ondansetrooni kerget, vanusega seotud kliirensi langust ja poolväärtusaja tõusu. Lai isikutevaheline varieeruvus põhjustas siiski farmakokineetiliste näitajate märkimisväärset kattumist noortel (<65-aastased) ja eakatel (≥ 65 -aastased) ja CINV (*Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*) kliinilistes uuringutes üldisi erinevusi ohutuse või efektiivsuse vahel noorte ja eakate vähihaigete vahel ei olnud, et nende põhjal toetada teistsuguseid annustamissoovitusi eakatele.

Tuginedes ondansetrooni hilisematele plasmakontsentratsioonide ja ekspositsiooni-vastuse mudelitele on võimalik suuremat toimet QTcF-le eeldada ≥ 75 -aastastel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Spetsiaalsed annustamissoovitused on antud üle 65-aastastele ja üle 75-aastastele patsientidele intravenoosseks manustamiseks (vt lõik 4.2 Kemo- ja radioteraapia poolt põhjustatud iiveldus ja oksendamine – Eakad).

Neerukahjustus

Ondansetrooni veenisisesel manustamisel järgselt mõõduka neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens 15...60 ml/min) süsteemne kliirens ja jaotuvusruumala kergelt vähenevad, mille tulemusena pikeneb kliiniliselt ebaolulisel määral ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg (5,4 t). Regulaarset hemodialüüsi vajavatel raske neerukahjustusega patsientidel, keda uuriti hemodialüüsi vaheaegadel, ei esinenud veenisisesel manustamisel järgselt muutusi ondansetrooni farmakokineetikas.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel on ondansetrooni süsteemne kliirens märgatavalt vähenenud ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud (15...32 tundi). Vähenenud presüsteemse metabolismi tõttu on suukaudne biosaadavus peaaegu 100%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Inimese südame kloonitud ionkanalite uuring on näidanud, et ondansetroon võib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides mõjutada südame repolarisatsiooni hERG kaaliumikanalite blokaadi teel. Põhjalikus QT-intervalli käsitlevas uuringus tervete vabatahtlikega täheldati annusest sõltuvat QT-intervalli pikendamist (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega samas süstlas ega infusioonilahuses. Ondansetrooni süste- või infusioonilahust tohib segada ainult soovitatud infusioonilahustega (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat (suletuna). 24 tundi (lahjendatud kujul, temperatuuril 2...8°C.)

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süste- või infusioonilahus (2 mg/ml) 2 ml või 4 ml ampullis, 5 tk karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ondansetrooni süste- või infusioonilahus ei sisalda säilitusaineid ja seda tohib kasutada ainult ühekordselt, süstides või lahjendades selle vahetult pärast ampulli avamist; allesjäänud lahus tuleb minema visata.

Ondansetrooni süste- või infusioonilahuse ampulle ei tohi autoklaavis steriliseerida.

Ondansetrooni süste- või infusioonilahust ei tohi manustada samas süstlas või infusioonisüsteemis koos teiste ravimitega.

Sobivus veenisiseste lahustega. Ondansetrooni süste- või infusioonilahust võib segada ainult tootja poolt soovitatud infusioonilahustega.

Kuigi infusioonilahused tuleb valmistada vahetult enne tarvitamist, on näidatud, et ondansetrooni süste- või infusioonilahus on stabiilne 7 päeva säilitatuna toatemperatuuril (alla 25°C) fluorestsentslampide valguses või külmkapis, segatuna järgnevate infusioonilahustega: 0,9% naatriumkloriidilahus; 5% glükoosilahus; 10% mannitoolilahus; Ringeri lahus; 0,3% kaaliumkloriidi- ja 0,9% naatriumkloriidilahus; 0,3% kaaliumkloriidi- ja 5% glükoosilahus.

Sobivusuuringute läbiviimisel on kasutatud polüvinüülkloriidist infusioonikotte ning polüvinüülkloriidist tilkinfusioonisüsteeme. Võib oletada, et polüetüleenist infusioonikottide või klaaspudelite (tüüp 1) kasutamisel on stabiilsus samasugune. 0,9% naatriumkloriidis või 5% glükoosis lahjendatud ondansetroon on polüpropüleenüstaldes olnud stabiilne. Arvatakse, et muude sobivate infusioonivedelikega lahjendatud ZOFRAN'i süste- või infusioonilahus on polüpropüleenüstaldes stabiilne.

NB! Preparaati peab hoidma aseptilistes tingimustes.

Sobivus muude ravimitega. Ondansetrooni võib manustada veenisisese tilkinfusioonina kiirusega 1 mg/tunnis. Ondansetrooni võib kontsentratsiooniga 16...160 µg/ml (nt vastavalt 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml) manustada läbi kaheharulise (Y-tüüpi) tilkinfusioonisüsteemi üheaegselt koos järgnevate ravimitega:

Tsisplatiin: kontsentratsiooniga kuni 0,48 mg/ml (nt 240 mg 500 ml-s) manustatuna 1...8 tunni jooksul.

5-fluorouratsiil: kontsentratsiooniga kuni 0,8 mg/ml (nt 2,4 g 3 liitris või 400 mg 500 ml-s) manustatuna vähemalt 20 ml tunnis (500 ml 24 tunniga). 5-fluorouratsiili suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada ondansetrooni sadestumist. Lisaks muudele sobivatele lisanditele võib 5-fluorouratsiili infusioon sisaldada kuni 0,045% magneesiumkloriidi.

Karboplatiin: kontsentratsiooniga 0,18...9,9 mg/ml (nt 90 mg 500 ml-s kuni 990 mg 100 ml-s) manustatuna 10 min kuni 1 tunni jooksul.

Etoposiid: kontsentratsiooniga 0,144...0,25 mg/ml (nt 72 mg 500 ml-s kuni 250 mg 1 liitris) manustatuna 30 min kuni 1 tunni jooksul.

Tseftasidiim: annused 250...2000 mg, segatuna tootja poolt soovitatud lahusega (nt 250 mg tseftasidiimi 2,5 ml ja 2 g tseftasidiimi 10 ml kohta) ja manustatuna boolusena veeni u 5 min jooksul.

Tsüklofosfamiid: annused 100...1000 mg, segatuna tootja poolt soovitatud lahusega (100 mg tsüklofosfamiidi 5 ml lahuse kohta) ja manustatuna boolusena veeni u 5 min jooksul.

Doksorubiin: annused 10...100 mg, segatuna tootja poolt soovitatud lahusega (10 mg doksorubiini 5 ml lahuse kohta) ja manustatuna boolusena veeni u 5 min jooksul.

Deksametasoon: 20 mg deksametasoonnaatriumfosfaati võib süstida aeglaselt (2...5 min jooksul) veeni kaheharulise (Y-tüüpi) tilkinfusioonisüsteemi kaudu, mille teisest harust tilgutatakse samal ajal 15 min jooksul 8...16 mg ondansetrooni (lahjendatuna 50...100 ml sobivas infusioonilahuses).

Deksametasoonnaatriumfosfaati ja ondansetrooni võib koos manustada sama tilkinfusioonisüsteemi kaudu, kui deksametasoonnaatriumfosfaadi kontsentratsioon on vahemikus 32 µg...2,5 mg/ml ja ondansetrooni kontsentratsioon vahemikus 8 µg...1 mg/ml.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Export Ltd.,
980 Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8 9GS,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

215498

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

04.09.1998/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015