

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zofran, 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kaetud tablett sisaldab ondansetronvesinikkloriidihüdraati koguses, mis vastab 8 mg ondansetronile.

INN. Ondansetronum

Sisaldab laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kollane, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kiri „GXET5“ .

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.

Uuringuid suukaudselt manustatava ondansetroni kasutamise kohta operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks või raviks ei ole läbi viidud: nimetatud eesmärgil soovitatakse kasutada intravenooset süstimist.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

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

Täiskasvanud:

Emetogeenne kemo- ja radioterapia: soovitatav annus on 8 mg suu kaudu 1...2 tundi enne kemoterapia või kiiritusravi algust. Seejärel manustada suu kaudu 8 mg iga 12 tunni järel, maksimaalselt 5 päeva jooksul.

Väga emetogeense kemoterapia korral võib kasutada ühekordset suukaudset annust kuni 24 mg ondansetroni võetuna koos 12 mg suukaudse deksametaasoonnaatriumfosfaadiga, 1...2 tundi enne kemoterapiat.

24 tundi pärast ravi algust tuleb jätkata ondansetroni tablettide manustamist suu kaudu 8 mg 2 korda ööpäevas kuni 5. ööpäevani pärast ravikuuri lõppu.

Lapsed ja noorukid (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat): lastele, kelle kehapindala on suurem kui 1,2 m², võib ondansetroni manustada vahetult enne kemoterapia algust 8 mg ühekordselt veeni, 12 tunni

möödudes jätkata ravi, manustades 8 mg suu kaudu. Seejärel manustada suu kaudu 8 mg 2 korda ööpäevas kuni 5. ööpäevani pärast ravikuuri lõppu. Lastele, kelle kehapindala on väiksem kui 1,2 m², ei sobi Zofran 8 mg õhukese polümeerikattega tablett toimeaine suure sisalduse tõttu.

Eakad patsiendid: patsiendid vanuses üle 65 aasta taluvad ondansetrooni hästi. Ravimi annust, manustamissagedust ega -viisi ei pea muutma.

Neerukahjustus: Zofran kaetud tablettide 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.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine:

Täiskasvanud: Postoperatiivse iivelduse ja oksendamise profülaktikaks on soovitatav manustada ondansetrooni suukaudselt 1 tund enne anesteesiat annuses 16 mg.

Väljendunud postoperatiivse iivelduse ja oksendamise raviks on soovitatav kasutada intravenooset ravimvormi.

Manustamine lastele ja noorukitele (1-kuused kuni 17-aastased):

Ei ole teostatud uuringuid suukaudse ondansetrooni kasutamise kohta postoperatiivse iivelduse ja oksendamise profülaktikaks või ravis; nimetatud eesmärkidel soovitatakse kasutada intravenoosse ravimvormi aeglast manustamist veeni.

Eakad patsiendid: ondansetrooni kasutamise kohta operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral on andmed vähesed, kuid üldjuhul taluvad patsiendid vanuses üle 65 aasta ondansetrooni hästi.

Neerukahjustus: Zofran kaetud tablettide ööpäevast annust, manustamissagedust või -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.

Manustamisviis

Ondansetroon on saadaval suukaudse ja parenteraalse ravimvormina, võimaldades paindlikku manustamisviisi ja annustamist.

Tablette tuleb neelata tervelt koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Koosmanustamine apomorfiiniga (tuginedes ondansetrooni ja apomorfiinvesinikkloriidi koosmanustamise järgselt tekkinud tugevalt väljendunud hüpotensiooni ja teadvusekaotuse tekke kohta saadud teadetele) (vt lõik 4.5).

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 pikenedamine, sh elektrolüütide tasakaaluhäirete, südame paispuudulikkuse,

bradüarütmiaiga 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 serotoninergiliste ravimite koosmanustamise järgselt on kirjeldatud serotoniini sündroomi (vt lõik 4.5). Kui ondansetrooni ja teiste serotoninergiliste 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.

Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Ondansetroon metaboliseerub 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 vähene või ebaoluline ondansetrooni kogukliirensi või annuse vajaduse muutus.

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

Apomorfiin

Tuginedes ondansetrooni ja apomorfiinvesinikloriidi 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.

Serotoninergilised ravimid (nt SSRIid ja SNRIid)

Ondansetrooni ja teiste serotoninergiliste 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 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epidemioloogilistest inimuuringutest saadud kogemuse põhjal esineb kahtlus, et esimesel kolmel raseduskuul manustatav ondansetron põhjustab orofatsiaalseid defekte.

1,8 miljonit rasedust hõlmavas kohortuuringus seostati ondansetrooni manustamist esimesel kolmel raseduskuul huule-suulaelõhe esinemise suurenenud riskiga (3 lisajuhtu 10 000 ravitud naise kohta; korrigeeritud suhteline risk 1,24 (95% usaldusvahemik 1,03–1,48)).

Olemasolevate epidemioloogiliste uuringute tulemused südamedefektide kohta on vastuolulised.

Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet.

Ondansetrooni ei tohi kasutada esimesel kolmel raseduskuul.

Imetamine

Pole teada, kas ondansetron eritub rinnapiima. Puuduvad andmed ondansetrooni toime kohta rinnapiimatoidul olevale lapsele või rinnapiima tootmisele. Siiski on uuringud näidanud, et ondansetron eritub loomade (rottide) piima. Ondansetrooni saavatel naistel ei soovitata seetõttu last rinnaga toita.

Fertiilsus

Rasestumisvõimelised naised peavad enne ravi alustamist ondansetroniga võimaliku raseduse kindlaks määrama.

Rasestumisvõimelisi naisi peab teavitama ohust, et ondansetron võib arenevale lootele kahju põhjustada. Seksuaalselt aktiivsed rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni (meetod, mille tulemuseks on alla 1%-line rasestumismäär) ravi ajal Zofraniga ja kuni kaks päeva pärast Zofran-ravi katkestamist.

Ondansetronil puudub toime fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

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 esinenud 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: krambid ja liigutushäired (kaasa arvatud ekstrapüramidaalnähud nagu düstonilised reaktsioonid, okulogüüriline kriis ja düskineesia)¹.

Harv: pearinglust esineb valdavalt kiire intravenoosse manustamise ajal.

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 teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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.

Lapsed

Ondansetrooni tahtmatu suukaudse üleannustamise korral (sisse on võetud hinnanguliselt rohkem kui 4 mg ondansetrooni kehakaalu kilogrammi kohta) on imikutel ja 12-kuustel kuni 2-aastastel lastel teatatud serotoniini sündroomile vastavatest juhtudest.

Ravi

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

Oksejuure preparaate 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: Oksendamis- ja iiveldusvastased ained; serotoniini (5-HT₃) antagonistid
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 vastased 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 topeltpimedas 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

Imendumine. Suu kaudu manustamisel imendub ondansetroon seedetraktist passiivselt ja täielikult ning läbib esmase maksapassaaži. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub u 1,5 tundi pärast ravimi manustamist. 8 mg ületavate annuste puhul suureneb ondansetrooni süsteemne ekspositsioon enam kui proportsionaalselt annusega; see võib peegeldada esmase maksapassaaži mõningast vähenemist suuremate suukaudsete annuste puhul. Toit suurendab vähesel määral biosaadavust, kuid antatsiidid seda ei mõjuta.

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.

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

Patsientide erirühmad

Sugu

Suukaudse manustamise järgselt on naistel ravimi imendumise kiirus ja ulatus suuremad 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 kemoterapia järgse iivelduse ja oksendamise raviks ondansetrooni 0,15 mg/kg intravenooselt 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 intravenooselt.

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 patsiendid

Varajases I faasi kliinilises uuringus tervete eakate vabatahtlikega näidati ondansetrooni kergelt, 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 plasmakontsentratsiooni 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 (vt lõik 4.2 Kemo- ja radioterapia 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 kloonitudioonkanalite 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

Laktoos
Mikrokristalne tselluloos
Modifitseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat
Metüülhüdrosüpropüülselluloos
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatust PVC-kilest blisterpakend 5 kaetud tabletiga; 10 kaetud tabletti karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Novartis Baltics
Gustava Zemgala gatve 76
LV-1039 Rīga
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

215698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

04.09.1998/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019