



ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZOFRAN 8 mg/4 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ZOFRAN šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains, sterils šķīdums. Katrs 1 ml ūdens šķīduma satur 2 mg ondansetrona (*Ondansetronum*) hidrohlorīda dihidrāta veidā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

ZOFRAN injekcijas ir indicētas citotoksiskas ķīmijterapijas un staru terapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai, kā arī pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai.

Bērni

ZOFRAN ir indicēts ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai ≥ 6 mēnešus veciem bērniem un pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai ≥ 1 mēnesi veciem bērniem.

4.2. Devas un lietošanas veids

ZOFRAN ir pieejams arī perorālai lietošanai paredzētās formās, kas ļauj variēt preparāta ievadīšanas veidu un devu.

Ķīmijterapijas izraisīta slikta dūša un vemšana (*Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting-CINV*) un staru terapijas izraisīta slikta dūša un vemšana (*Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting-RINV*)

Pretvēža terapijas emetogēnais (sliktu dūšu un vemšanu izraisošās iedarbības) potenciāls ir atkarīgs no izmantotās ķīmijterapijas un staru terapijas devas un shēmu kombinācijas. Dozēšanas shēma ir jānosaka pēc tā, cik izteikta ir emetogēnās iedarbības pakāpe.

CINV un RINV pieaugušajiem

Ieteicamā intravenozā (i.v.) vai intramuskulārā (i.m.) deva ir 8 mg, ko ievada tieši pirms terapijas sākuma.

Izteikti emetogēnas ķīmijterapijas gadījumā var lietot maksimālo ondansetrona sākumdevu 16 mg, ko ievada 15 minūtes ilgā i.v. infūzijā. Intravenozi ievadītā reizes deva nedrīkst būt lielāka par 16 mg, jo pastāv no devas atkarīgs QT pagarināšanās riska pieaugums.

Ondansetrona efektivitāti izteikti emetogēnas ķīmijterapijas gadījumā var palielināt, pievienojot vienreizēju i.v. deksametazona nātrija fosfāta 20 mg devu, ko lieto pirms ķīmijterapijas.

Par 8 mg lielākas un maksimāli līdz 16 mg lielas intravenozās devas pirms lietošanas jāatšķaida ar 50 - 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai ar 5 % glikozes šķīdumu injekcijām un jāievada ne mazāk kā 15 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu). 8 mg vai mazākas ondansetrona devas nav jāatšķaida, un tās var ievadīt lēnas i.m. vai i.v. injekcijas veidā ne mazāk kā 30 sekunžu laikā.

Pēc ondansetrona sākumdevas ārstēšanu var turpināt ar vēl divām 8 mg i.v. devām (ne mazāk kā 30 sekunžu laikā) vai i.m. devām ar četru stundu intervālu, vai ar konstantu infūziju ar ātrumu 1 mg/h līdz 24 stundām.

Novēlotas vai prolongētas vemšanas novēršanai pēc pirmās diennakts ZOFTRAN ir ieteicams ievadīt perorāli.

CINV bērniem un pusaudžiem (no 6 mēnešu līdz 17 gadu vecumam)

Devu ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā var aprēķināt, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) vai ķermeņa masu – skatiet tālāk. Rēķinot atkarībā no ķermeņa masas, iegūst lielāku kopējo dienas devu nekā aprēķinot atkarībā no ĶVL (5.1. apakšpunkts).

ZOFTRAN injekcijām jāatšķaida ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu, vai citu saderīgu šķīdumu infūzijām (skatīt 6.6. apakšpunktu) un jāievada intravenozas infūzijas veidā ne ātrāk kā 15 minūtēs.

Nav kontrolētu klīnisko pētījumu datu par ZOFTRAN lietošanu ķīmijterapijas izraisītas aizkavētas vai ilgstošas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei. Nav kontrolētu klīnisko pētījumu datu par ZOFTRAN lietošanu staru terapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai bērniem.

Devas aprēķināšana atkarībā no ĶVL

ZOFTRAN jāievada tieši pirms ķīmijterapijas vienas intravenozas 5 mg/m² devas veidā. Viena intravenozā deva nedrīkst pārsniegt 8 mg.

Perorālu zāļu lietošanu var sākt pēc 12 stundām un turpināt 5 dienas (1. tabula).

Kopējā deva 24 stundu laikā (ievadot to dalītās devās) nedrīkst pārsniegt pieaugušo devu- 32 mg.

1. tabula. Devas aprēķināšana ≥ 6 mēnešus veciem bērniem un pusaudžiem līdz 17 gadu vecumam, kuri saņem ķīmijterapiju, atkarībā no ĶVL

ĶVL	1. diena	2. – 6. diena
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. un 2 mg sīrupa pēc 12 stundām	2 mg sīrupa ik pēc 12 stundām
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ līdz $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. un 4 mg sīrupa vai tabletes pēc 12 stundām	4 mg sīrupa vai tabletes ik pēc 12 stundām
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. vai 8 mg i.v. un 8 mg sīrupa vai tabletes pēc 12 stundām	8 mg sīrupa vai tabletes ik pēc 12 stundām

Devas aprēķināšana atkarībā no ķermeņa masas

Aprēķinot devu atkarībā no ķermeņa masas, iegūst lielāku kopējo dienas devu nekā aprēķinot atkarībā no ĶVL (5.1. apakšpunkts).

ZOFTRAN jāievada tieši pirms ķīmijterapijas vienas intravenozas 0,15 mg/kg devas veidā. Viena intravenozā deva nedrīkst pārsniegt 8 mg.

Pirmajā dienā var ievadīt vēl divas intravenozas devas ar 4 stundu starplaiku.

Perorālu zāļu lietošanu var sākt pēc 12 stundām un turpināt 5 dienas (2. tabula).

Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt pieaugušo devu.

2. tabula. Devas aprēķināšana ≥ 6 mēnešus veciem bērniem un pusaudžiem, kuri saņem ķīmijterapiju, atkarībā no ķermeņa masas

Ķermeņa masa	1. diena	2. – 6. diena
$\leq 10 \text{ kg}$	Līdz 3 devām pa 0,15 mg/kg	2 mg sīrupa

	ik pēc 4 stundām	ik pēc 12 stundām
> 10 kg	Līdz 3 devām pa 0,15 mg/kg ik pēc 4 stundām	4 mg sīrupa vai tabletes ik pēc 12 stundām

CINV un RINV gados vecākiem pacientiem

Pacienti, kas ir vecāki par 65 gadiem, ZOFRAN panes labi.

Pacientiem no 65 gadu vecuma visas i.v. devas jāatšķaida un jāievada 15 minūtes ilgas infūzijas veidā un, ja zāles lieto atkārtoti, to drīkst darīt ne agrāk kā pēc 4 stundām.

Pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem ondansetrona i.v. sākumdevai 8 mg vai 16 mg, ko ievada 15 minūtes ilgas infūzijas veidā, var sekot divas 8 mg devas, ko ievada 15 minūtes ilgas infūzijas veidā un ar ne mazāk kā 4 stundu starplaiku.

Pacientiem no 75 gadu vecuma ondansetrona sākumdeva i.v. lietošanas gadījumā nedrīkst pārsniegt 8 mg, ko ievada infūzijas veidā 15 minūtes. Pēc 8 mg sākumdevas var lietot divas 8 mg devas, ko ievada 15 minūtes ilgas infūzijas veidā un ar ne mazāk kā 4 stundu starplaiku. (Skatīt 5.2. apakšpunktu "Īpašas pacientu grupas", "Gados vecāki cilvēki".)

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Dienas devu, ievadīšanas biežumu vai ievadīšanas veidu mainīt nav nepieciešams.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Pacientiem, kam ir vidēji vai smagi aknu funkciju traucējumi, ZOFRAN klīrenss ir ievērojami pazemināts, bet preparāta eliminācijas pusperiods no seruma ir ievērojami pagarināts. Šādiem pacientiem intravenozi vai perorāli lietotā kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 8 mg.

Pacienti ar pazeminātu sparteīna/debrisokvīna metabolismu

Pacientiem ar pazeminātu sparteīna un debrisokvīna metabolismu ondansetrona eliminācijas pusperiods nav izmainīts. Tādējādi preparāta koncentrācija organismā pēc vairākkārtējas ievadīšanas neatšķiras no rādītājiem pārējā populācijā. Šiem pacientiem nav nepieciešamas dienas devas vai ievadīšanas biežuma izmaiņas.

Slikta dūša un vemšana pēc operācijām (Post –Operative Nausea and Vomiting- PONV)

PONV pieaugušajiem

Pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei ieteicamā ZOFRAN injekciju deva ir viena 4 mg deva intramuskulāri vai lēnas intravenozas injekcijas veidā vienlaicīgi ar narkozes ievadīšanu.

Ja pacientam pēc operācijas ir slikta dūša un vemšana, ir ieteicams ievadīt vienu 4 mg devu intramuskulāri vai lēnas intravenozas injekcijas veidā.

PONV bērniem un pusaudžiem (no 1 mēneša līdz 17 gadu vecumam)

Bērniem, kuriem tiek veiktas operācijas vispārējā anestēzijā, pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei vienreizēju ondansetrona devu no 0,1 mg/kg līdz maksimāli 4 mg var ievadīt lēnas intravenozas injekcijas veidā (ne ātrāk kā 30 sekundēs) vai nu pirms narkozes ievadīšanas, ievadnarkozes laikā, vai pēc tās.

Pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai bērniem, kuriem tiek veiktas operācijas vispārējā anestēzijā, vienreizēju ondansetrona devu no 0,1 mg/kg līdz maksimāli 4 mg var ievadīt lēnas intravenozas injekcijas veidā (ne ātrāk kā 30 sekundēs).

Nav datu par ZOFRAN lietošanu pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai līdz 2 gadus veciem bērniem.

Gados vecāki pacienti

Pieredze attiecībā uz ZOFRAN lietošanu gados vecākiem pacientiem sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un novēršanai pēc operācijas ir ierobežota, tomēr ķīmijterapiju saņemoši pacienti, kas ir vecāki par 65 gadiem, ZOFRAN panes labi.

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Dienas devu, ievadīšanas biežumu vai ievadīšanas veidu mainīt nav nepieciešams.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Pacientiem, kam ir vidēji vai smagi aknu funkciju traucējumi, ZOFRAN klīrenss ir ievērojami pazemināts, bet preparāta eliminācijas pusperiods no seruma ir ievērojami pagarināts. Šādiem pacientiem intravenozi vai perorāli lietotā kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 8 mg.

Pacienti ar pazeminātu sparteīna/debrisokvīna metabolismu

Pacientiem ar pazeminātu sparteīna un debrisokvīna metabolismu ondansetrona eliminācijas pusperiods nav izmainīts. Tādējādi preparāta koncentrācija organismā pēc vairākkārtējas ievadīšanas neatšķiras no rādītājiem pārējā populācijā. Šiem pacientiem nav nepieciešamas dienas devas vai ievadīšanas biežuma izmaiņas.

4.3. Kontrindikācijas

Pamatojoties uz ziņojumiem par smagas pakāpes hipotensiju un samaņas zudumu, kas iestājies pēc ondansetrona lietošanas vienlaikus ar apomorfīna hidrohlorīdu, ondansetrona lietošana kopā ar apomorfīnu ir kontrindicēta.

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipersensitivitātes reakcijas ir novērotas pacientiem, kam ir hipersensitivitāte pret citiem selektīviem 5HT₃ receptoru antagonistiem.

Respiratorie traucējumi jāārstē simptomātiski, un klīnicistiem tiem ir jāpievērš īpaša uzmanība kā paaugstinātas jutības reakcijas priekšvēstnešiem.

Ondansetrons atkarībā no devas pagarina QT intervālu (skatīt *Klīniskā farmakoloģija*). Turklāt, pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par gadījumiem, kad pacientiem, lietojot ondansetronu, radās *Torsade de Pointes*. Izvairieties no ondansetrona lietošanas pacientiem ar iedzimtu garā QT sindromu. Ondansetrons piesardzīgi jālieto pacientiem ar esošu vai iespējamu QTc pagarināšanos, tostarp pacientiem ar elektrolītu līdzsvara novirzēm, sastrēguma sirds mazspēju, bradīaritmiju, vai pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa QT pagarināšanos vai elektrolītu līdzsvara novirzes. Pirms ondansetrona lietošanas jākorrigē hipokaliēmija un hipomagniēmija.

Pēc vienlaicīgas ondansetrona un citu serotonīnerģisku zāļu lietošanas ir aprakstīts serotonīna sindroms (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ir klīniski indicēta ondansetrona un citu serotonīnerģisku zāļu vienlaicīga lietošana, ieteicama atbilstīga pacienta novērošana.

Tā kā ondansetrons palēnina pasāžu caur resno zarnu, pacienti, kuriem ir subakūta zarnu aizsprostojuma simptomi, pēc preparāta ievadīšanas ir jānovēro.

Pacientiem, kam tiek veiktas adenotonsilāras ķirurģiskas operācijas, ondansetrona lietošana pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei var maskēt slēpto asiņošanu, tādēļ šādi pacienti pēc ondansetrona lietošanas rūpīgi jānovēro.

Zāles satur aptuveni 7 mg nātrija katrā 4 mg devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Lietošana bērniem

Bērni, kuri saņem ondansetronu kopā ar hepatotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir rūpīgi jānovēro, vai neparādās aknu darbības traucējumu pazīmes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav datu par to, ka ondansetrons inducē vai inhibē to medikamentu metabolismu, ar kuriem tas parasti tiek kombinēts. Specifiskos pētījumos ir konstatēts, ka mijiedarbība nerodas, ja ondansetronu lieto kopā ar alkoholu, temazepāmu, furosemīdu, alfentanilu, tramadolu, morfīnu, lidokaīnu, tiopentālu vai propofolu.

Ondansetronu metabolizē vairāki aknu citohroma P-450 enzīmi: CYP3A4, CYP2D6 un CYP1A2. Tā kā ir vairāki enzīmi, kas spēj metabolizēt ondansetronu, viena enzīma inhibīciju vai samazinātu aktivitāti (piem., ģenētiski noteiktu CYP2D6 deficītu) parasti kompensē citi enzīmi, un tā izraisa mazas vai nenozīmīgas izmaiņas kopējā ondansetrona klīrensā vai nepieciešamajā devā.

Ondansetrons piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa QT pagarināšanos un/ vai elektrolītu līdzsvara novirzes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Apomorfīns

Pamatojoties uz ziņojumiem par smagas pakāpes hipotensiju un samaņas zudumu, kas iestāties pēc ondansetrona lietošanas vienlaikus ar apomorfīna hidrohlorīdu, ondansetrona lietošana kopā ar apomorfīnu ir kontrindicēta.

Fenitoīns, karbamazepīns un rifampicīns

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piem., fenitoīnu, karbamazepīnu un rifampicīnu), ondansetrona perorālais klīrenss bija palielināts un ondansetrona koncentrācija asinīs samazināta.

Serotonīnerģiskās zāles (piem., SSAI un SNAI)

Pēc ondansetrona un citu serotonīnerģisku zāļu, tai skaitā selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) un serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoru (SNAI), vienlaicīgas lietošanas ir aprakstīts serotonīna sindroms (kas ietver psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomu nestabilitāti un neiromuskulārus traucējumus) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tramadols

Nelielu pētījumu dati norāda, ka ondansetrons var samazināt tramadola analgētisko efektu.

ZOFRAN lietošana kopā ar QT intervālu pagarinošām zālēm var izraisīt papildus QT intervāla pagarināšanos. ZOFRAN lietošana vienlaikus ar kardiotoxiskām zālēm (piemēram, antraciklīniem) var palielināt aritmiju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Ondansetrona lietošanas drošība cilvēkiem grūtniecības laikā nav noteikta.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta tieša vai netieša kaitīga iedarbība uz embriju vai augļa attīstību, grūtniecības gaitu, kā arī perinatālo un postnatālo attīstību. Tomēr, tā kā pēc rezultātiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, ne vienmēr var paredzēt iedarbību uz cilvēkiem, ondansetronu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Zīdīšana

Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka ondansetrons tiek sekretēts pienā. Tādēļ mātēm, kas lieto ondansetronu, nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Psihomotorie testi rāda, ka ondansetrons neietekmē psihomotorās funkcijas un tam nav sedatīvas iedarbības. Ņemot vērā ondansetrona farmakoloģiju, nav paredzama nelabvēlīga ietekme uz šādām aktivitātēm.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pa orgānu sistēmām un pēc biežuma. Biežums ir definēts kā : ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10000$). Ļoti biežās, biežās un retākās nevēlamās blakusparādības parasti ir noteiktas klīniskajos pētījumos. Ir ņemts vērā arī blakusparādību biežums lietojot placebo. Retās un ļoti retās blakusparādības parasti noteiktas no pēcreģistrācijas spontānajiem ziņojumiem.

Blakusparādību biežums ir noteikts, lietojot parastās ieteiktās ondansetrona devas.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: agrīna tipa hipersensitivitātes reakcijas, dažreiz smagas, tajā skaitā anafilakse.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes.

Retāk: krampju lēkmes, kustību traucējumi (tai skaitā ekstrapiramidālas reakcijas, piemēram, distoniskas reakcijas, okulogīriskā krīze un diskinēzija)⁽¹⁾.

Reti: galvas reibonis ātras intravenozas ievades laikā.

Acu bojājumi

Reti: pārejoši redzes traucējumi (neskaidra redze), galvenokārt intravenozas ievades laikā.

Ļoti reti: pārejošs aklums, galvenokārt intravenozas ievades laikā⁽²⁾.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: aritmijas, sāpes krūtīs ar vai bez ST segmenta depresijas, bradikardija.

Reti: QT intervāla pagarināšanās (tai skaitā *Torsade de Pointes*).

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: karstuma vai pietvīkuma sajūta.

Retāk: hipotensija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: žagas.

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Bieži: aizcietējums.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: asimptomātiska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās⁽³⁾.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti: toksiski ādas izsitumi, ieskaitot toksisku epidermas nekrolīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: lokālas reakcijas intravenozas ievadīšanas vietā.

¹ Novērojumi bez pārliecinošiem pierādījumiem par paliekošām klīniskām sekām.

² Lielākā daļa akluma gadījumu, par kuriem tika ziņots, pārgāja 20 minūšu laikā. Vairums pacientu bija saņēmuši ķīmijterapijas līdzekļus, ieskaitot cisplatīnu. Par dažiem pārejošā akluma gadījumiem tika ziņots, ka tie ir kortikālas izcelsmes.

³ Šīs parādības bieži novēroja pacientiem, kuri saņēma ķīmijterapiju ar cisplatīnu.

Bērni

Blakusparādību profils bērniem un pusaudžiem bija salīdzināms ar to, kas novērots pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Ir ierobežota informācija par ondansetrona pārdozēšanu. Lielākajā daļā gadījumu simptomi bija līdzīgi tiem simptomiem, par kuriem ziņots, saņemot ieteicamās devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Izpausmes, par kurām tika ziņots, ietver redzes traucējumus, smagu aizcietējumu, hipotensiju un vazovagālu epizodi ar pārejošu otrās pakāpes AV blokādi.

Ondansterons atkarībā no devas lieluma pagarina QT intervālu. Pārdozēšanas gadījumā ir ieteicama pacientu EKG monitorēšana.

Ārstēšana

Ondansetronam nav specifiska antidota, tādēļ gadījumos, kad ir aizdomas par pārdozēšanu, ir jāordinē atbilstoša simptomātiska un uzturošā terapija.

Ondansetrona pārdozēšanas ārstēšanai nav ieteicams lietot ipekakuanu, jo ZOFRAN antiemētiskās iedarbības dēļ tā uz pacientiem neiedarbosies.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antiemētisks līdzeklis, serotonīna 5HT₃ antagonists.

ATĶ kods: A04AA01

Ondansetrons ir spēcīgs, augsti selektīvs 5HT₃ receptoru antagonists. Tā darbības mehānisms sliktas dūšas un vemšanas samazināšanā nav precīzi noskaidrots. Ķīmijterapijas līdzekļi un staru terapija var veicināt 5HT izdalīšanos tievajā zarnā, kas izsauc vemšanas refleksu, caur 5HT₃ receptoriem aktivējot *vagus* aferentās šķiedras. Ondansetrons bloķē šī refleksa iniciēšanu.

Vagālo aferento šķiedru aktivēšana var izraisīt arī 5HT izdalīšanos *area postrema*, kas atrodas ceturtā ventrikula pamatnē, un arī tas ar centrālā mehānisma starpniecību var veicināt sliktu dūšu un vemšanu. Tādējādi ondansetrona iedarbība, mazinot citotoksiskās ķīmijterapijas un staru terapijas izraisītu sliktu dūšu un vemšanu, visticamāk, ir saistīta ar perifērās un centrālās nervu sistēmas neironu 5HT₃ receptoru antagonismu. Darbības mehānisms postoperatīvas sliktas dūšas un vemšanas gadījumā nav zināms, taču tas varētu būt līdzīgs darbības mehānismam citotoksiskās ķīmijterapijas gadījumā.

Ondansetrons neietekmē prolaktīna koncentrāciju plazmā.

ZOFRAN ietekmi uz QTc intervālu novērtēja maskētā, nejaušinātā, placebo un pozitīvi (ar moksifloksacīnu) kontrolētā, krusteniskā pētījumā, kurā piedalījās 58 veseli pieauguši vīrieši un sievietes. Tika lietotas 8 mg un 32 mg ZOFRAN devas, kas tika ievadītas 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas

veidā. Pēc ZOFTRAN i.v. infūzijas maksimālās vidējās (95% TI vienpusēja augšējā robežvērtība) QTcF atšķirības pēc sākotnējās vērtības un placebo vērtības atņemšanas 8 mg devai bija 5,84 (7,76) milisekundes (ms). Pēc 32 mg devas i.v. lietošanas vidējais (95 % TI vienpusēja augšējā robežvērtība) QTcF intervāla pagarinājums bija 19,57 (21,49) ms, un augšējā robeža divu stundu laikā pēc 15 minūtes ilgas infūzijas saglabājās >10 ms. Šajā pētījumā nebija neviena QTc mērījuma virs 480 ms, un nebija neviena gadījuma, kad QTc intervāls būtu palielinājies par vairāk nekā 60 ms.

Klīnisko pētījumu dati

Lietošana bērniem

Citotoksiskas ķīmijterapijas izraisīta slikta dūša un vemšana

Ondansetrona efektivitāte vēža ķīmijterapijas izraisītas vemšanas un sliktas dūšas kontrolei tika vērtēta dubultmaskētā randomizētā pētījumā 415 pacientiem no 1 līdz 18 gadu vecumam (S3AB3006). Ķīmijterapijas dienās pacienti saņēma vai nu ondansetronu 5 mg/m² intravenozi un ondansetronu 4 mg perorāli pēc 8 līdz 12 stundām vai ondansetronu 0,45 mg/kg intravenozi un placebo perorāli pēc 8 līdz 12 stundām. Pēc ķīmijterapijas abas grupas saņēma 4 mg ondansetrona sīrupu divreiz dienā 3 dienas. Pilnīga vemšanas kontrole sliktākajā ķīmijterapijas dienā bija 49% (5 mg/m² intravenozi un ondansetrons 4 mg perorāli) un 41% (0,45 mg/kg intravenozi un placebo perorāli). Pēc ķīmijterapijas abas grupas saņēma 4 mg ondansetrona sīrupu divreiz dienā 3 dienas. Kopējais blakusparādību biežums un veids abās terapijas grupās neatšķīrās.

Dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā (S3AB4003) 438 pacientiem no 1 līdz 17 gadu vecumam pilnīga vemšanas kontrole sliktākajā ķīmijterapijas dienā tika novērota:

- 73% pacientu, kad ondansetrons tika ievadīts intravenozi 5 mg/m² devā kopā ar 2 līdz 4 mg deksametazona perorāli;
- 71% pacientu, kad ondansetrons tika lietots sīrupa veidā 8 mg devā kopā ar 2 līdz 4 mg deksametazona perorāli ķīmijterapijas dienās.

Pēc ķīmijterapijas abas grupas saņēma 4 mg ondansetrona sīrupu divreiz dienā 2 dienas. Kopējais blakusparādību biežums un veids abās terapijas grupās neatšķīrās.

Ondansetrona efektivitāte 75 bērniem vecumā no 6 līdz 48 mēnešiem tika pētīta atklātā, nesalīdzinošā, vienas grupas pētījumā (S3A40320). Visi bērni saņēma trīs 0,15 mg/kg intravenozas ondansetrona devas, kas tika ievadītas 30 minūtes pirms ķīmijterapijas sākšanas un tad 4 un 8 stundas pēc pirmās devas ievadīšanas. Pilnīga vemšanas kontrole tika sasniegta 56% pacientu.

Citā atklātā, nesalīdzinošā, vienas grupas pētījumā (S3A239) tika pētīta ondansetrona efektivitāte, ievadot intravenozi 0,15 mg/kg un pēc tam divas perorālas ondansetrona devas pa 4 mg, bērniem < 12 gadu vecumā un 8 mg bērniem ≥ 12 gadu vecumā (kopējais bērnu skaits n= 28). Pilnīga vemšanas kontrole tika sasniegta 42% pacientu.

Sliktas dūšas un vemšanas profilakse pēc operācijām

Vienas ondansetrona devas efektivitāte sliktas dūšas un vemšanas profilaksei pēc operācijām tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 670 bērniem vecumā no 1 līdz 24 mēnešiem (vecums pēc ieņemšanas ≥44 nedēļas, ķermeņa masa ≥ 3 kg). Iekļautajiem pacientiem bija paredzēts veikt plānveida operāciju vispārējā narkozē, un ASA statuss bija ≤ III. Piecu minūšu laikā pēc ievadnarkozes tika ievadīta viena 0,1 mg ondansetrona deva. Pacientu daļa, kuriem bija vismaz viena vemšanas epizode 24 stundu novērošanas periodā (ITT), placebo grupā bija lielāka nekā grupā, kura saņēma ondansetronu (28% vs. 11%, p <0,0001).

1469 vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem (2 - 12 gadus veciem), kuri saņēma vispārējo anestēziju, tika veikti četri dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt vai nu vienu intravenozu ondansetrona devu (0,1 mg/kg bērniem ar ķermeņa masu 40 kg vai mazāk, 4 mg bērniem ar ķermeņa masu, lielāku par 40 kg; pacientu skaits = 735), vai placebo (pacientu skaits = 734). Pētījuma zāles tika ievadītas ne ātrāk kā 30 sekundēs, tieši pirms vai pēc ievadnarkozes. Ondansetrons nozīmīgi efektīvāk nekā placebo novērsa sliktu dūšu un vemšanu. Šo pētījumu rezultāti apkopoti 1. tabulā.

1. tabula. Pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas profilakse un ārstēšana bērniem – atbildes reakcija uz ārstēšanu 24 stundu laikā

Pētījums	Galauztādījums	Ondansetrons %	Placebo %	p raksturlielums
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	nav sliktas dūšas	64	51	0,004
S3GT11	nav vemšanas	60	47	0,004

CR (*complete response*) = nav bijis vemšanas epizožu, “glābšanas medikamenta” lietošanas vai izstāšanās

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pie atkārtotām devām ondansetrona farmakokinētiskās īpašības nemainās.

Absorbcija

Pēc intramuskulāras un intravenozas ievadīšanas ondansetrona sistēmiskā koncentrācija ir ekvivalenta.

Izkliede

Ondansetrons ne pārāk labi saistās ar proteīniem (70-76%).

Ondansetrona izplatīšanās organismā pieaugušajiem pēc perorālas, intramuskulāras vai intravenozas ievadīšanas ir līdzīga un sadales tilpums stabilizētā stāvoklī ir aptuveni 140 litri.

Metabolisms

No sistēmiskās asinsrites ondansetrons galvenokārt tiek eliminēts, metabolizējoties aknās multiplu enzīmu reakciju rezultātā. CYP2D6 enzīma trūkums (debrisokvīna polimorfisms) ondansetrona farmakokinētiku neietekmē.

Izdale

No sistēmiskās asinsrites ondansetrons galvenokārt tiek eliminēts metabolizējoties aknās. Mazāk nekā 5% no absorbētās devas tiek izvadīti ar urīnu nepārveidotā veidā. Galīgais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 stundas.

Īpašas pacientu grupas

- *Dažāda dzimuma pacienti*

Attiecībā uz ondansetrona izplatīšanos organismā, ir konstatētas dzimumu atšķirības - sievietēm pēc perorālas ievadīšanas ir lielāks absorbcijas ātrums un apjoms, bet samazināts sistēmiskais klīrenss un mazāks sadales tilpums (ar svara korekciju).

- *Bērni un pusaudži (no 1 mēneša līdz 17 gadu vecumam)*

1 līdz 4 mēnešus veciem pacientiem (n=19), kuriem tiek veikta operācija, pēc ķermeņa masas normalizētais klīrenss bija par aptuveni 30% lēnāks nekā pacientiem vecumā no 5 līdz 24 mēnešiem (n=22), taču salīdzināms ar pacientiem no 3 līdz 12 gadu vecumam. Eliminācijas pusperiods no 1 līdz 4 mēnešus veco pacientu grupā bija vidēji 6,7 stundas, salīdzinot ar 2,9 stundām pacientiem no 5 līdz 24 mēnešu vecumam un no 3 līdz 12 gadu vecumam. Farmakokinētikas raksturlielumu atšķirības 1- 4 mēnešus vecajiem pacientiem var daļēji skaidrot ar procentuāli lielāku kopējā ūdens daudzumu organismā jaundzimušajiem un zīdaiņiem un ar lielāku ūdenī šķīstošo zāļu, piemēram, ondansetrona, izklijes tilpumu.

3 - 12 gadus veciem bērniem, kuriem tiek veikta plānveida operācija vispārējā narkozē, absolūtie ondansetrona klīrensa un izklijes tilpuma raksturlielumi bija mazāki nekā pieaugušiem pacientiem. Abi raksturlielumi lineāri palielinājās līdz ar ķermeņa masu un no 12 gadu vecuma raksturlielumi tuvojās jaunu pieaugušo indivīdu raksturlielumiem. Kad klīrensa un izklijes tilpuma raksturlielumus normalizēja pēc ķermeņa masas, dažādās vecuma grupās tie bija līdzīgi. Devas aprēķināšana pēc ķermeņa masas kompensē ar vecumu saistītās atšķirības un efektīvi normalizē sistēmisko kopējo iedarbību bērniem.

Populācijas farmakokinētikas analīze pēc intravenozas ondansetrona ievadīšanas tika veikta 428 cilvēkiem (pacienti ar vēzi, ķirurģiskiem pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem) vecumā no 1 mēneša līdz 44 gadiem. Balstoties uz šo analīzi, sistēmiskā kopējā iedarbība (AUC) bērniem un pusaudžiem pēc ondansetrona perorālas vai intravenozas ievadīšanas bija līdzīga kā pieaugušajiem; izņēmums bija zīdaiņi no 1 līdz 4 mēnešu vecumam. Izkliedes tilpums bija atkarīgs no vecuma un pieaugušajiem bija mazāks nekā zīdaiņiem un bērniem. Klīrenss bija atkarīgs no ķermeņa masas, bet ne no vecuma; izņēmums bija zīdaiņi no 1 līdz 4 mēnešu vecumam. Tā kā šajā vecuma grupā bija mazs pētījuma subjektu skaits, ir grūti izdarīt slēdzienu, vai bija ar vecumu saistīts papildus klīrensa samazinājums zīdaiņiem no 1 līdz 4 mēnešu vecumam, vai arī vienkārši iedzimitas atšķirības. Tā kā pacienti, kas jaunāki par 6 mēnešiem, saņems tikai vienreizēju devu pret sliktu dūšu un vemšanu pēc operācijām, samazinātajam klīrensam, visticamāk, nav klīniskas nozīmes.

- **Gados vecāki pacienti**

Agrīnos 1. fāzes pētījumos ar veseliem gados vecākiem brīvprātīgajiem ir pierādīts neliels ar vecumu saistīts ondansetrona klīrensa samazinājums un eliminācijas pusperioda pieaugums. Tomēr izteiktas individuālās mainības dēļ novēroja vērā ņemamu farmakokinētisko raksturlielumu pārklāšanos starp jauniem (vecums <65 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (vecums ≥65 gadi), un kopumā netika novērotas atšķirības starp jauniem un gados vecākiem pacientiem ar vēzi, kas bija iesaistīti CINV klīniskajos pētījumos, lai atbalstītu atšķirīgus ieteikumus par devām gados vecākiem pacientiem.

Pamatojoties uz jaunāku modeļpētījumu par ondansetrona koncentrāciju plazmā un ekspozīcijas-atbildes reakciju, pacientiem, kuru vecums ir ≥75 gadi, ir paredzama izteiktāka ietekme uz QTcF nekā jauniem pieaugušajiem. Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, un pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ir sagatavota īpaša informācija par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu „CINV un RINV gados vecākiem pacientiem”).

- **Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem**

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-60 ml/min) ir pazemināts sistēmiskais klīrenss un sadales tilpums, kas rada nelielu, klīniski nenožīmīgu eliminācijas pusperioda pagarināšanos (5,4 stundas). Pētījumā ar pacientiem, kam bija smagi nieru funkciju traucējumi un bija nepieciešama regulāra hemodialīze (pētījums tika veikts starp dialīzes seansiem), netika konstatētas būtiskas ondansetrona farmakokinētikas izmaiņas.

- **Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem**

Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem tika konstatēts būtiski pazemināts ondansetrona sistēmiskais klīrenss, kā rezultātā ievērojami pagarinās eliminācijas pusperiods (15-32 stundas), un pazeminātā presistēmiskā metabolisma dēļ perorālā bioloģiskā pieejamība tuvojās 100%.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Pētījumā ar klonētiem cilvēka sirds jonu kanāliem pierādīts, ka ondansetrons klīniski nozīmīgā koncentrācijā spēj ietekmēt sirds repolarizāciju, bloķējot hERG noteiktos kālija kanālus.

Plašā QT pētījumā ar brīvprātīgajiem tika novērota no devas atkarīga QT intervāla pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds

Citronskābes monohidrāts

Nātrija citrāts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šļircē vai infūziju sistēmā ondansetrona injekciju šķīdumu nedrīkst kombinēt ar citiem preparātiem.

Ondansetrona injekcijām drīkst pievienot tikai tos infūziju šķīdumus, kas ir norādīti 6.6. apakšpunktā.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ZOFRAN šķīdums injekcijām ir iepildīts stikla ampulās.

Stikla ampulas satur 8 mg ondansetrona 4ml šķīduma.

Iepakojumā ir 5 stikla ampulas, katra satur 8 mg ondansetrona 4 ml šķīduma.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ZOFRAN šķīdums injekcijām nesatur konservantus, tādēļ tas ir jāizlieto vienā reizē, injekciju vai atšķaidīšanu veicot tūlīt pēc ampulas atvēršanas. Atlikušo šķīdumu nedrīkst uzglabāt, tas ir jāizlej.

ZOFRAN injekciju šķīduma ampulas nedrīkst autoklavēt.

Saderības pētījumi tika veikti, izmantojot polivinilhlorīda infūziju maisījumus un polivinilhlorīda infūziju sistēmas. Ir apstiprināta stabilitāte, lietojot polietilēna infūziju maisījumus vai I tipa stikla pudeles.

Ir pierādīts, ka bezkonservantu ondansetrona atšķaidījumi ar nātrija hlorīda 0,9% šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu polipropilēna šļircēs ir stabili. Tādēļ tiek uzskatīts, ka bezkonservantu ondansetrona atšķaidījumi ar saderīgiem, tālāk ieteiktajiem infūziju šķīdumiem polipropilēna šļircēs būs stabili.

Saskaņā ar labas farmaceitiskās prakses principiem, intravenozie šķīdumi ir jāsagatavo atbilstošos aseptiskos apstākļos tieši pirms infūzijas veikšanas.

Saderība ar intravenozajiem šķīdumiem

Saderības pētījumi liecina, ka ondansetrona injekciju šķīdums bez konservantiem ir stabils septiņas dienas, ja to uzglabā istabas temperatūrā (zem 25°C) fluorescējošā apgaismojumā, vai arī ledusskapī, pievienojot šādiem infūziju šķīdumiem:

0.9% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām

5% glikozes šķīdums intravenozām infūzijām

10% mannīta šķīdums intravenozām infūzijām

Ringera šķīdums intravenozām infūzijām

0,3% kālija hlorīda un 0,9% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām

0,3% kālija hlorīda un 5% glikozes šķīdums intravenozām infūzijām

Saderība ar citiem medikamentiem

Ondansetronu var ievadīt intravenozu infūziju veidā ar ātrumu 1 mg/stundā no infūziju maisiņa vai perfuzora. Pie ondansetrona koncentrācijas 16 līdz 160 µg/ml (piem., attiecīgi 8 mg/500 ml un 8 mg/50 ml) caur ondansetrona sistēmas žakli (Y) var ievadīt šādus medikamentus:

- *Cisplatīnu* koncentrācijā līdz 0,48 mg/ml (piem., 240 mg/500 ml), ko ievada 1 līdz 8 stundu laikā.
- *5-fluoruracilu* koncentrācijā līdz 0,8 mg/ml (piem., 2,4g/3 l vai 400 mg/500 ml), ko ievada ar ātrumu vismaz 20 ml/stundā (500 ml 24h). 5-fluoruracils augstākā koncentrācijā var izraisīt ondansetrona precipitāciju. 5-fluoruracila infūziju šķīdums var saturēt arī līdz pat 0,045 % magnija hlorīda papildus citām palīgvielām, kuru saderība ir zināma.
- *Karboplatīnu* koncentrācijā no 0,18 mg/ml līdz 9,9 mg/ml (piem., no 90 mg/500 ml līdz 990 mg/100 ml), ko ievada laikā no 10 minūtēm līdz 1 stundai.
- *Etoposīdu* koncentrācijā no 0,144 mg/ml līdz 0,25 mg/ml (piem., no 72 mg/500 ml līdz 250 mg/1 l), ko ievada 30 minūšu līdz 1 stundas laikā.
- *Ceftazidīmu* devās no 250 mg līdz 2000 mg, kas ir atšķaidīts ar injekciju ūdeni kā ieteicis ražotājs (piem., 2,5 ml uz 250 mg ceftazidīma un 10 ml uz 2 g ceftazidīma) un tiek ievadīts intravenozas *bolus* injekcijas veidā aptuveni 5 minūšu laikā.
- *Ciklofosfamīdu* devās no 100 mg līdz 1 g, kas ir atšķaidīts ar injekciju ūdeni attiecībā 5ml uz 100mg ciklofosfamīda, saskaņā ar ražotāja ieteikumiem, un tiek ievadīts intravenozas *bolus* injekcijas veidā aptuveni 5 minūšu laikā.
- *Doksorubicīnu* devās no 10 līdz 100 mg, kas ir atšķaidīts ar injekciju ūdeni attiecībā 5ml uz 10 mg doksorubicīna, saskaņā ar ražotāja ieteikumiem, un tiek ievadīts intravenozas *bolus* injekcijas veidā aptuveni 5 minūšu laikā.
- *Deksametazona nātrija fosfāta* 20 mg devu var ievadīt lēnas intravenozas injekcijas veidā 2-5 minūšu laikā caur ondansetrona sistēmas žakli (Y), ja sistēmā ir 8 līdz 16 mg ondansetrona, kas ir atšķaidīti ar 50-100 ml piemērota infūziju šķīduma un tiek ievadīti aptuveni 15 minūšu laikā. Deksametazona nātrija fosfāta un ondansetrona saderība ir pierādīta, ievadot abus preparātus caur vienu sistēmu pie rezultējošās deksametazona koncentrācijas 32 µg līdz 2,5 mg/ml un ondansetrona koncentrācijas 8 µg līdz 1mg/ml.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Duntes iela 11, Rīga, LV- 1013, Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

98-0617

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

14.10.1998/ 24.10. 2003/24.10.2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Redakcija Nr. 37a
2013. gada 25. jūnijs