

Zofran Tablets 4mg, 8mg, Film-coated tablets :הנדון:
זופרן טבליות 4מ"ג ו-8מ"ג, טבליות מצופות

התכשירים שבנדון רשומים בישראל להתוויות הבאות:

Adults:

Zofran is indicated for the management of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiotherapy.

Zofran is indicated for the prevention and treatment of post-operative nausea and vomiting (PONV).

Paediatric Population:

Zofran is indicated for the management of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy (CINV).

המרכיב הפעיל: ONDANSETRON (AS HYDROCHLORIDE DIHYDRATE)

4 MG and 8MG

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים שבנדון.

העדכונים מפורטים להלן (קו תחת) משמעו תוספת טקסט, קו-חיצה משמעו מחיקת טקסט, **החמרות** מודגשות
בצהוב):

עדכונים בעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

.....

~~There have been post-marketing reports describing patients with serotonin syndrome (including altered mental status, autonomic instability and neuromuscular abnormalities) following the concomitant use of ondansetron and other serotonergic drugs (including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)). If concomitant treatment with ondansetron and other serotonergic drugs is clinically warranted, appropriate observation of the patient is advised.~~

The development of serotonin syndrome has been reported with 5-HT₃ receptor antagonists. Most reports have been associated with concomitant use of serotonergic drugs (e.g., selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors, mirtazapine, fentanyl, lithium, tramadol, and

intravenous methylene blue). Some of the reported cases were fatal. Serotonin syndrome occurring with overdose of Zofran alone has also been reported. The majority of reports of serotonin syndrome related to 5-HT₃ receptor antagonist use occurred in a post-anesthesia care unit or an infusion center.

Symptoms associated with serotonin syndrome may include the following combination of signs and symptoms: mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, with or without gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome, especially with concomitant use of Zofran and other serotonergic drugs. If symptoms of serotonin syndrome occur, discontinue Zofran and initiate supportive treatment. Patients should be informed of the increased risk of serotonin syndrome, especially if Zofran is used concomitantly with other serotonergic drugs (see sections 4.5 and 4.9).

....

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of Interaction

....

~~*Serotonergic Drugs (e.g. SSRIs and SNRIs):* There have been post-marketing reports describing patients with serotonin syndrome (including altered mental status, autonomic instability and neuromuscular abnormalities) following the concomitant use of ondansetron and other serotonergic drugs (including SSRIs and SNRIs). (see section 4.4)~~

Serotonergic Drugs: Serotonin syndrome (including altered mental status, autonomic instability, and neuromuscular symptoms) has been described following the concomitant use of 5-HT₃ receptor antagonists and other serotonergic drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) (see section 4.4).

....

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

~~The safety of ondansetron for use in human pregnancy has not been established. Evaluation of experimental animal studies does not indicate direct or indirect harmful effects with respect to the development of the embryo, or foetus, the course of gestation and peri- and post-natal development. However as animal studies are not always predictive of human response the use of ondansetron in pregnancy is not recommended.~~

Based on human experience of epidemiological studies, ondansetron is suspected to cause orofacial malformations when administered during first trimester of pregnancy.

In one cohort study including 1.8 million pregnancies, first trimester ondansetron use was associated with an increased risk of oral clefts (3 additional cases per 10,000 women treated; adjusted relative risk, 1.24 (95% CI 1.03 to 1.48).

The available epidemiological studies on cardiac malformations show conflicting results. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity.

The use of ondansetron in pregnancy is not recommended.

.....

Fertility

There is no information on the effects of ondansetron on human fertility

4.8 Undesirable effects

Nervous system disorders: Rare: Dizziness predominantly during rapid IV administration.

.....

Eye disorders: Very rare: Transient blindness predominantly during IV administration. ⁽²⁾

~~Cases of transient blindness, have been reported. These cases of transient blindness were reported to resolve within a few minutes up to 48 hours. Transient blurred vision, in some cases associated with abnormalities of accommodation, have also been reported.~~

~~2. The majority of the blindness cases reported resolved within 20 minutes 48 hours.~~

.....

Additional data from post marketing experience

Cardiovascular

~~Arrhythmias (including ventricular and supraventricular tachycardia, premature ventricular contractions, and atrial fibrillation), bradycardia, electrocardiographic alterations (including second degree heart block, QT/QTc interval prolongation, and ST segment depression), palpitations, and syncope.~~

General

~~Flushing. Rare cases of hypersensitivity reactions, sometimes severe (e.g., anaphylactic reactions, angioedema, bronchospasm, cardiopulmonary arrest, hypotension, laryngeal edema, laryngospasm, shock, shortness of breath, stridor) have also been reported. A positive lymphocyte transformation test to ondansetron has been reported, which suggests immunologic sensitivity to ondansetron.~~

Hepatobiliary

~~Liver enzyme abnormalities have been reported. Liver failure and death have been reported in patients with cancer receiving concurrent medications including potentially hepatotoxic cytotoxic chemotherapy and antibiotics.~~

Neurological

~~Oculogyric crisis, appearing alone, as well as with other dystonic reactions.~~

Skin

~~Urticaria, Stevens Johnson syndrome Toxic skin eruption, including toxic epidermal necrolysis~~

.....

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

<https://sideeffects.health.gov.il>

.....

4.9 Overdose

....

Symptoms and signs

.....

Paediatric cases consistent with serotonin syndrome have been reported after inadvertent oral overdoses of ondansetron (exceeding estimated ingestion of 5 mg/kg) in young children. Reported symptoms included somnolence, agitation, tachycardia, tachypnea, hypertension, flushing, mydriasis, diaphoresis, myoclonic movements, horizontal nystagmus, hyperreflexia, and seizure. Patients required supportive care, including intubation in some cases, with complete recovery without sequelae within 1 to 2 days.

.....

Treatment

There is no specific antidote for ondansetron, therefore in all cases of suspected overdose, symptomatic and supportive therapy should be given as appropriate.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the poisons centre, where available.

....

5.2 Pharmacokinetic properties

.....

Children and Adolescents (aged 1 month to 17 years)

Population pharmacokinetic analysis was performed on 428 subjects (cancer patients, surgery patients and healthy volunteers) aged 1 month to 44 years following intravenous administration of ondansetron. Based on this analysis, systemic exposure (AUC) of ondansetron following

Novartis Israel Ltd.

6 Tozeret Haaretz St., Tel-Aviv

P.O.B 7126, Tel-Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' תוצרת הארץ 6, תל-אביב

ת.ד. 7126 תל-אביב, 6744129

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

oral or IV dosing in children and adolescents was comparable to adults, with the exception of infants aged 1 to 4 months. Volume was related to age and was lower in adults than in infants and children. Clearance was related to weight but not to age with the exception of infants aged 1 to 4 months. It is difficult to conclude whether there was an additional reduction in clearance related to age in infants 1 to 4 months or simply inherent variability due to the low number of subjects studied in this age group. Since patients less than 6 months of age will only receive a single dose in PONV a decreased clearance is not likely to be clinically relevant.

עדכונים בעלון לצרכן:

1. למה מיועדת התרופה?

טבליות זופרן מיועדות ל:

- מניעת טיפול בבחילות והקאות הנגרמות כתוצאה מכימותרפיה (במבוגרים וילדים) או מהקרנות לפרטן (מבוגרים בלבד).
- מניעה וטיפול בבחילות והקאות לאחר ניתוח (מבוגרים בלבד).

השינוי בסעיף 1 הינו עריכתי בלבד. לא נעשה כל שינוי בהתוויה עצמה כפי שהיא מאושרת כיום.

2. לפני שימוש בתרופה

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

....

- טראמאדול, פנטניל משככי כאבים

.....

- תרופות נוספות העלולות לגרום לסנדרום סרטונין כמו מירטזאפין לטיפול בדיכאון, תרופות ממשפחת מעכבי מונואמין אוקסידאז לטיפול בפרקיסון, ליתיום לטיפול בהפרעות פסיכיאטריות או מתילן בלו הניתן בהזרקה

.....

הריון והנקה ופוריות:

- לא ידוע אם זופרן בטוחה במהלך ההריון. אם את בהריון, חושבת שאת בהריון או מתכננת להרות, שאלו לעצת הרופא או הרוקח שלך לפני נטילת טבליות זופרן.

- אם הנך בהריון, חושבת שאת עשויה להיות בהריון או מתכננת להרות, היועצי ברופא שלך או הרוקח לפני נטילת זופרן, מאחר וזופרן עלולה להעלות מעט את הסיכון שהתינוק יולד עם חיד שסוע (פגם חלקי או מלא בסגירת החיד).

3. כיצד תשתמש בתרופה?

....

הטבליות בעלות ציפוי ואין לכתוש, לחצות או ללעוס אותן.

Novartis Israel Ltd.

6 Tozeret Haaretz St., Tel-Aviv

P.O.B 7126, Tel-Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' תוצרת הארץ 6, תל-אביב

ת.ד. 7126 תל-אביב, 6744129

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

.....

4. תופעות לוואי

....

תגובות אלרגיות

....

- התכווצות של הסימפונות (ברונכוספאזם); צפצופים בנשימה וכאבים בחזה או לחץ בחזה המופיעים באופן פתאומי
- נפיחות בצקת בעפעפיים, בפנים, בשפתיים, בפה או בלשון. ממוקמת וחולפת של השכבות העמוקות של העור; של הרירית בדרכי האוויר או של מערכת העיכול. הבצקת בעלת נטייה להופיע באיזורים בהם העור רפוי יותר (כגון נפיחות בעפעפיים, בפנים, בשפתיים, בפה או בלשון שלך) (אנגיואדמה)
- פריחה בעור – נקודות אדומות או גושים מתחת לעורך (סרפדת) בכל מקום על גבי גופך
- דם לב והתמוטטות
- תת לחץ דם, בצקת בגרון, עיוות של מיתרי הקול, קוצר נשימה, שיעול.
- מקרים נדירים של תגובות רגישות יתר התרחשו, שכללו בתוכם תגובה אנאפילקטית (שוק).

.....

אינן שכיחות

- שיהוקים
- לחץ דם נמוך, העלול לגרום לך לתחושת עילפון או סחרחורת
- קצב לב לא סדיר [הפרעות בקצב הלב (אריתמיות – כולל: פרפור עליות ופרפור הדרים)], קצב לב איטי, הארכת מקטע QT – בבדיקות אק"ג והתעלפות]

.....

נדירות מאוד

ראייה לקויה או אובדן ראייה זמני, שבדרך כלל חוזר תוך מספר 20 דקות עד 48 שעות

.....

תופעות לוואי שנצפו בשכיחות לא ידועה לאחר שיווק התרופה:

- שינויים ברמות של אנזימי כבד. כמו כן, דווחו מצבים של כשל כבדי ומוות במטופלי סרטן שקיבלו במקביל תרופות נוספות בעלות פוטנציאל לרעילות כבדית ואנטיביוטיקות.
- תופעות לוואי עוריות כגון: חרלת (אוטריקריה), וכן תופעות לוואי עוריות מסכנות חיים כגון: סטיבן ג'ונסון ופריחה נרחבת עם שלפוחיות וקילוף עור על פני חלק גדול מפני שטח הגוף (נמק אפידרמלי רעלני טוקסיק אפידרמל נקרוליזיס)

דיווח תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedie/@moh.gov.il> <https://sideeffects.health.gov.il>

העלונים לרופא ולצרכן כוללים שינויי עריכה / שינויים נוספים שאינם החמרות.

כמן כן עודכנה כתובת בעל הרישום לכתובת: ת.ד. 7126, תל-אביב.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,
לנה גיטלין
רוקחת ממונה