

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ZYTRON[®]/ЗИТРОН 4 mg или 8 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Една таблета содржи 4 mg или 8 mg ондансетрон (во форма на ондансетрон хидрохлорид дихидрат).

Помошни супстанции со потврдено дејство:

Таблетата од 4 mg содржи 22.071 mg лактоза монохидрат (види точка 4.4).

Таблетата од 8 mg содржи 44.141 mg лактоза монохидрат (види точка 4.4).

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Филм-обложена таблета

Таблети од 4 mg:

Округли, жолти, биконвексни филм-обложени таблети.

Таблети од 8 mg:

Округли, жолти, биконвексни филм обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Превенција и терапија на гадење и на повраќање предизвикани од еметогена хемотерапија и од радиотерапија, вклучувајќи и високи дози цисплатин;

Превенција и терапија на постоперативно гадење и повраќање (ПОНВ).

4.2 Дозирање и начин на примена

Гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија и од радиотерапија:

Еметогениот потенцијал на терапијата за канцер зависи од дозата и од комбинацијата во режимите на хемотерапија и на радиотерапија кои се користат. Изборот на дозниот режим зависи од тежината на повраќањето.

Возрасни

Препорачана доза е 8 mg и се зема 1 – 2 часа пред хемотерапијата или пред радиотерпијата, а потоа 8 mg на секои 12 часа, најмногу 5 дена.



[Handwritten signature]
1

Високо еметогена хемотерапија:

За пациенти кои примаат високо еметогена хемотерапија, единечната доза е до 24 mg ондансетрон заедно со 12 mg дексаметезон натриум фосфат земени преку уста, 1 до 2 часа пред хемотерапијата. По првите 24 часа, оралната терапија со Зитрон може да биде продолжена до 5 дена и до 3 дена ректално по циклусот на терапија. Препорачана орална доза е 8 mg, двапати дневно.

Педијатриска популација:

Гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија кај деца и кај адолесценти (од 6 месеци до 17 години)

Дозата може да се пресмета во однос на телесната површина или на телесната тежина. Дозирањето според телесната тежина резултира со повисока вкупна дневна доза во однос на дозирањето по телесна површина (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Не постојат докази од контролираните клинички студии за примената на ондансетрон за превенција на одложено или на продолжено гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија. Не постојат докази од контролираните клинички студии направени кај деца за примената на ондансетрон за гадење и за повраќање предизвикани од радиотерапија. Во педијатриските клинички студии, ондансетронот бил применуван како интравенска инфузија разредена во 25 до 50 ml физиолошки раствор или во друг компатибилен инфузионен раствор (видете го делот 6.6), во времетраење – не помалку од 15 минути.

Дозирање во однос на телесната површина

Ондансетронот треба да се применува веднаш пред хемотерапијата како единечна интравенска доза од 5 mg/m². Единечната доза не смее да ја надмине дозата од 8 mg. Оралната примена може да започне 12 часа подоцна и може да продолжи до 5 дена (табела 1). Вкупната доза за 24 часа (како поделени дози) не смее да ја надмине дозата од 32 mg.

Табела 1. Дозирање во однос на телесната површина (од 6 месеци до 17 години)

Телесна површина	Ден 1 ^{1,2}	Ден 2 – 6 ²
< 0,6 m ²	5 mg/m ² и.в. и 2 mg орална доза по 12 часа	2 mg орална доза на секои 12 часа
> 0,6 m ²	5 mg/m ² и.в. и 4 mg орална доза по 12 часа	4 mg орална доза на секои 12 часа

Дозирање во однос на телесната тежина

Дозирањето според телесната тежина резултира со повисока вкупна дневна доза во однос на дозирањето според телесната површина (видете ги деловите 4.4 и 5.1). Ондансетронот треба да се применува пред хемотерапијата како единечна интравенска доза од 0,15 mg/kg. Единечната интравенска доза не смее да надмине 8 mg. Првиот ден може да се применат две интравенски дози на растојание од 4 часа. Оралната примена може да започне 12 часа подоцна и може да продолжи до најмногу 5 дена (табела 2). Вкупната доза за 24 часа (како поделени дози) не смее да ја надмине дозата од 32 mg.

Табела 2. Дозирање во однос на телесна тежина (од 6 месеци до 17 години)

Телесна тежина	Ден 1 ^{1,2}	Ден 2 – 6 ²
----------------	----------------------	------------------------

¹ Интравенската доза не смее да надмине 8 mg

² Вкупната доза за 24 часа не смее да ја надмине дозата од 32 mg

≤ 10 kg	до 3 дози од 0,15 mg/kg на секои 4 часа	2 mg орално на секои 12 часа
> 10 kg	до 3 дози од 0,15 mg/kg на секои 4 часа	4 mg орално на секои 12 часа

Гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија и од радиотерапија кај повозрасни пациенти:

Зитрон добро го поднесуваат пациенти кои имаат повеќе од 65 години и не е потребна промена на дозирањето, честотата или начинот на примена.

Постоперативно гадење и повраќање (ПОНВ):

Возрасни:

За превенција на постоперативно гадење и повраќање се препорачуваат 16 mg Зитрон, еден час пред анестезијата.

Терапија на утврдено постоперативно гадење и повраќање: се препорачува интравенска или интрамускулна апликација.

Педијатриска популација

Деца и адолесценти (од 1 месец до 17 години)

Не се спроведени студии за орална примена на ондансетрон за превенција или за терапија на постоперативно гадење и повраќање; во овие случаи се препорачува бавна интравенска инфузија (не пократко од 30 секунди). Постојат ограничени податоци за употребата на Зитрон за превенција и за терапија на ПОНВ кај деца под 2-годишна возраст.

Постари пациенти:

Постојат лимитирани искуства за употребата на Зитрон за превенција и за терапија на ПОНВ, меѓутоа Зитрон добро се поднесувал кај пациенти над 65-годишна возраст кои примале хемотерапија.

Пациенти со бубрежни нарушувања

Нема потреба од приспособување на дозата Зитрон.

Пациенти со нарушување на функцијата на црниот дроб

Кај овие пациенти клиренсот на ондансетрон е значително намален, а серумскиот полуживот на елиминација е пролонгиран. Кај овие пациенти се препорачуваат пониски дози ондансетрон, при што вкупната дневна доза не треба да биде поголема од 8 mg.

Пациенти со нарушен метаболизам на спартеин/дебризокин

Полуживотот на елиминација на ондансетрон не е променет кај пациентите кои се класифицирани како бавни метаболизери на спартеин/дебризокин. Поради тоа кај тие пациенти повеќекратното дозирање на ондансетрон ќе даде ниво на лекот коешто не се разликува од она на другата популација. Не е потребна промена на дневната доза или почесто дозирање.



4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на ондансетрон или на некоја состојка на лекот.
- Врз основа на извештаите за појава на длабока хипотензија и на губење на свеста при примена на ондансетрон со апоморфин хидрохлорид, контраиндицирана е истовремената примена со апоморфин.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Реакции на преосетливост се пријавени кај пациентите кои имале хиперсензитивност на другите селективни антагонисти на 5HT₃-рецепторите.

Респираторните несакани дејства треба да се третираат симптоматски и клиничарите треба да им обрнат особено внимание како на прекурсори на реакции на хиперсензитивност.

Ондансетронот го продолжува QT-интервалот во зависност од дозата (видете го делот 5.1).

Забележани се случаи на Torsade de Pointes при употребата на ондансетрон. Потребно е да се избегнува примената на ондансетрон кај пациентите со вродено продолжен QT-синдром.

Ондансетрон треба да се применува со претпазливост кај пациентите кои имаат или кои може да добијат продолжен QTc, вклучувајќи ги и пациентите со електролитни нарушувања, конгенитална срцева слабост, брадиаритмија, нарушувања на спроводливоста и пациентите коишто земаат антиаритмици, бета-блокатори или други лекови што може да доведат до продолжување на QT-интервалот или до електролитни нарушувања.

Забележани се случаи на миокардна исхемија кај пациенти лекувани со ондансетрон. Кај некои пациенти, особено при интравенска примена, симптомите се појавуваат веднаш по примената на ондансетрон. Пациентите треба да бидат предупредени за појавата на знаци и симптоми на миокардна исхемија.

Потребно е да се коригираат хипокалемијата и хипомагнезмијата пред примената на ондансетрон.

Достапни се постмаркетиншки извештаи во коишто се опишани пациентите со серотонински синдром (со засегнат ментален статус, нестабилност на автономниот систем и со невромускулни нарушувања) кои истовремено примале ондансетрон и други серотонергични лекови (вклучувајќи ги селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI) и инхибиторите на повторното преземање на серотонин-норадреналинот (SNRIs)).

Доколку истовремената терапија со ондансетрон и со другите серотонергични лекови е клинички оправдана, се советува соодветно следење на пациентот.

Познато е дека ондансетронот ја зголемува пасажата низ дебелото црево и поради тоа пациентите со знаци на субакутна интестинална опструкција треба да се следат по примената на лекот.

Кај пациентите со аденотонзиларна хируршка интервенција, превенцијата на гадењето и на повраќањето со ондансетрон може да го прикрие крвавењето поради што е потребно внимателно следење на пациентот.

Педијатриска популација

Педијатриските пациенти кои примаат ондансетрон со хепатотоксични хемотераписки агенеси треба внимателно да се следат поради опасноста од нарушување на хепаталната функција.

Гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија: кога се пресметува дозата во mg/kg и се применуваат три дози на растојание од 4 часа, вкупната дневна доза ќе биде поголема од единечната доза од 5 mg/m² придружена со орална доза. Компаративната ефикасност на овие два дозни режима не е испитувана во клиничките студии. Вкрстената споредба покажала слична ефикасност за двата режима (видете го делот 5.1).

Лекот Зитрон содржи лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми како што се неподносливост на галактоза, целосен дефицит на лактаза или гликозно-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Нема докази дека ондансетрон не го индуцира или дека го инхибира метаболизмот на другите лекови коишто вообичаено се аплицираат со него. Специфичните студии покажале дека нема фармакокинетски интеракции кога ондансетрон се употребува со алкохол, темазепам, фуросемид, алфентанил, трамадол, морфин, лигнокаин, тиопентал или пропофол. Ондансетронот се метаболизира преку мултипниот хепатален ензимски систем цитохром P-450: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. Поради мноштвото ензими коишто можат да го метаболизираат ондансетронот, ензимската инхибиција или редуцираната активност на еден ензим (на пр. генетска дефициенција на CYP2D6) вообичаено е компензирана со други ензими и треба да резултира со мали или со незначителни промени во целокупниот клиренс на ондансетронот или во дозните потреби.

Потребна е претпазливост при истовремена примена на ондансетрон со лековите што предизвикуваат продолжување на QT-интервалот (вклучувајќи и некои цитотоксични лекови) и/или што предизвикуваат електролитни нарушувања (видете го делот 4.4).

Употребата на лековите што го продолжуваат QT-интервалот може да предизвика дополнително продолжување на QT-интервалот. Истовремената употреба на ондансетрон со кардиотоксичните лекови (антрациклини како доксорубицин, даунорубицин или трастузумаб), со антибиотици (еритромицин или кетоконазол), со антиаритмици (како амиодарон) и со бета блокатори (како атенолол или тимолол) може да го зголеми ризикот од аритмии (видете го делот 4.4).

Серотонергични лекови (ССРИ и СНРИ)

Достапни се постмаркетиншки извештаи во кои се опишани пациентите со серотонински синдром (со засегнат ментален статус, нестабилност на автономниот систем и со невромускулни нарушувања) кои истовремено примале ондансетрон и други серотонергични лекови (вклучувајќи ги селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI) и инхибиторите на повторното преземање на серотонин-норадреналинот (SNRIs)) (видете го делот 4.4).

Апоморфин

Врз основа на извештаите за појава на длабока хипотензија и на губење на свеста при примена на ондансетрон со апоморфин хидрохлорид, контраиндицирана е истовремената примена со апоморфин.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

Кај пациентите третирани со потентни индуктори на CYP3A4 (на пр. фенитоин, карбамазепин и рифампицин), оралниот клиренс на ондансетрон бил зголемен и концентрацијата на ондансетрон во крвта била намалена.

Трамадол

Податоците од мали истражувања покажуваат дека ондансетрон може да го намали аналгетскиот ефект на трамадол.

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивниот период треба да ја разгледаат можноста за употреба на контрацепција.

Бременост



Врз основа на искуството од епидемиолошки студии кај луѓе, постои сомневање дека ондансетронот предизвикува орофацијални малформации кога се применува за време на првиот триместер од бременоста.

Во една кохортна студија во која биле вклучени 1,8 милиони бремени жени, употребата на ондансетрон во првиот триместер била поврзана со зголемен ризик од појава на расцепување на устата (3 дополнителни случаи на 10 000 лекувани жени; приспособен релативен ризик 1,24 (95 % CI 1.03-1.48)).

Достапните епидемиолошки студии со кардијални малформации покажале контрадикторни резултати.

Студиите на животни не индицираат директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност.

Ондансетронот не треба да се употребува за време на првиот триместер од бременоста.

Доење

Тестовите покажале дека ондансетронот се излучува во млекото на цицачите. Поради тоа Зитрон не треба да се дава во периодот на лактацијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Во тестирање на психомоторните активности, ондансетронот немал влијание на способноста за возење и за ракување со машини, ниту предизвикал седација.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се наведени подолу, поделени по органски системи и по честота на појавување. Фреквенцијата е дефинирана како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$), не многу чести ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) и многу ретки ($< 1/10\ 000$) несакани дејства, вклучувајќи и изолирани случаи. Многу честите, честите и не многу честите несакани дејства биле генерално детерминирани од податоците од клиничките испитувања. Ретките и многу ретките несакани дејства биле генерално детерминирани од постмаркетиншки податоци.

Следната честота е утврдена со стандардни препорачани дози ондансетрон во однос на индикациите и на формулацијата.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретко: непосредна реакција на хиперсензитивност, понекогаш тешка, вклучувајќи и анафилакса.

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: главоболка.

Не многу чести: напади, нарушувања на движењата, вклучувајќи и екстрапирамидални реакции како дистонични реакции, окулогирични кризи и дискинезија – биле увидени без дефинитивна евиденција на перзистентни клинички секвели.

Ретки: вртоглавица во тек на и.в. апликација, што во повеќето случаи е превенирана и решена во тек на продолжување на инфузиониот период.

Нарушувања на очите

Ретки: транзиторни нарушувања на видот (на пр. заматен вид) во тек на брза и.в. апликација.

Многу ретки: транзиторно слепило предоминантно во тек на интравенска апликација.

Повеќето пријавени случаи на слепило се повлекуваат во текот на 20 минути. Повеќето пациенти имале примено хемотерапија која што вклучувала цисплатин. Некои од случаите на транзиторно слепило биле од кортикално потекло.

Срцеви нарушувања



Не многу чести: аритмии, болка во градите со или без депресија на ST-сегментот, брадикардија.

Ретки: продолжување на QTc (вклучувајќи и Torsades de Pointes).

Непознато: миокардна исхемија (видете го делот 4.4).

Васкуларни нарушувања

Чести: чувство на топлина и црвенило.

Не многу чести: хипотензија.

Респираторни, градни и медијастинални нарушувања

Не многу чести: икање.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: констипација.

Хепатобилијарни нарушувања

Не многу чести: асимптоматско зголемување во тестовите на хепаталната функција[#].

[#] Овие појави се забележуваат кај пациентите кои примаат хемотерапија со цисплатин.

Општи нарушувања и нарушувања на местото на примена

Чести: локална реакција на местото на интравенската апликација.

Педијатриска популација

Профилот на несакани ефекти кај деца и кај адолесценти е компаративен со оној забележан кај возрасните.

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист – ризик на медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

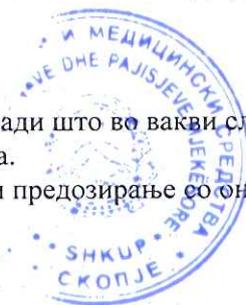
Симптоми и знаци

Постојат ограничени докази за предозирање со ондансетрон. Во поголем број случаи симптомите биле слични со тие забележани кај пациентите кои примиле ондансетрон во препорачани дози (видете го делот 4.8). Се манифестира со појава на нарушувања на видот, тешка опстипација, хипотензија и вазо-вагална епизода со транзиторен АВ-блок од втор степен. Ондансетронот го продолжува QT-интервалот зависно од дозата. При предозирање се препорачува ЕКГ-мониторинг.

Третман

Нема специфичен антидот за ондансетрон, поради што во вакви случаи се препорачува соодветна симптоматска и супортивна терапија.

Не се препорачува употреба на ипекакуана при предозирање со ондансетрон поради антиеметичниот ефект на ондансетронот.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: серотонински (5HT₃) антагонист, антиеметик
АТС-код: A04AA01

5.1 Фармакодинамски својства

Ондансетронот е потентен високо селективен антагонист на серотонинските 5HT₃-рецептори. Точниот механизам во контрола на гадењето и на повраќањето е непознат. Хемотерапевтските средства и радиотерапијата можат да предизвикаат ослободување на 5HT во тенкото црево, предизвикувајќи рефлекс на повраќање преку активирање на вагусните аферентни неврони преку 5HT₃-рецепторите. Ондансетронот го блокира настанувањето на овој рефлекс. Активацијата на вагусните аферентни неврони може, исто така, да предизвика ослободување на 5HT во ареа постrema, лоцирана на површината на четвртата комора, и, исто така, да доведе до повраќање преку централен механизам. Ефектот на ондансетронот во превенцијата на гадењето и на повраќањето индуцирани од цитотоксична хемотерапија и од радиотерапија е поради антагонизмот на 5HT₃-рецепторите на невроните лоцирани во периферниот и во централниот нервен систем. Механизмот на дејство на кај постоперативното гадење и повраќање е непознат, но можеби сличен со механизмот на гадењето и на повраќањето индуцирани од цитотоксична хемотерапија и од радиотерапија.

Ондансетрон не ги алтерира плазма-концентрациите на пролактин.

Продолжување на QT интервалот

Дејството на ондансетронот врз QT-интервалот било разгледувано во една двојно слепа, рандомизирана, со плацебо и позитивно контролирана, вкрстена студија во која биле вклучени 58 здрави возрасни мажи и жени. Дозите ондансетрон кои биле вклучени се 8 mg и 32 mg, како интравенска инфузија, примена во текот на најмалку 15 минути. Со највисоката тест-доза од 32 mg, максималната средна разлика кај QTcF со плацебо била 19,6 (21,5) msec. Со пониската тест-доза од 8 mg, максималната средна разлика кај QTcF со плацебо била 5,8 (7,8) msec. Во оваа студија QTcF не биле поголеми од 480 msec и продолжувањата на QTcF не биле поголеми од 60 msec. Не биле измерени значајни разлики на PR или на QRS-интервалите на електрокардиографските записи.

Педијатриска популација

Гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија

Ефикасноста на ондансетрон при контрола на гадење и на повраќање предизвикани од хемотерапија била обработувана во двојно слепа рандомизирана студија кај 415 пациенти на возраст од 1 до 18 години (S3AB3006). На денот на хемотерапијата пациентите примале или и.в. ондансетрон – 5 mg/m² + перорален ондансетрон од 4 mg по 8 – 12 часа или и.в. ондансетрон – 0,45 mg/kg + перорално плацебо по 8 – 12 часа. Двете групи во постхемотерапискиот период примиле 4 mg сируп ондансетрон двапати дневно во текот на 3 дена. Целосната контрола на повраќањето во најлошиот ден на хемотерапијата била 49 % (5 mg/m² и.в. + перорален ондансетрон од 4 mg) и 41 % (0,45 mg/kg и.в. + перорално плацебо). Двете групи во постхемотерапискиот период примиле 4 mg сируп ондансетрон двапати дневно во текот на 3 дена. Нема разлика во целокупната инциденца или во природата на несаканите дејства помеѓу двете групи.

Двојно слепа рандомизирана плацебо-контролирана студија (S3AB4003) кај 438 пациенти на возраст од 1 до 17 години покажала целосна контрола на повраќањето во најлошиот ден од хемотерапијата:

- кај 73 % од пациентите при интравенска примена на 5 mg/m² заедно со 2 – 4 mg дексаметазон примен перорално.
- кај 71 % од пациентите при примена на ондансетрон во форма на сируп во доза од 8 mg + 2 – 4 mg дексаметазон примен перорално на денот на хемотерапијата.

Во постхемотерапискиот период двете групи примале 4 mg ондансетрон во форма на сируп двапати дневно во текот на два дена. Нема разлика во инциденцата или во природата на несаќаните дејства помеѓу двете групи.

Ефикасноста на ондансетрон кај 75 деца на возраст од 6 до 48 месеци била испитувана во отворена некомпаративна еднонасочна студија (S3A40320). Сите деца примиле три интравенски дози од 0,15 mg/kg ондансетрон, 30 минути пред почетокот на хемотерапијата и по 4 до 8 часа од првата доза. Целосна контрола на повраќањето била забележана кај 56 % од пациентите.

Во друга отворена некомпаративна еднонасочна студија (S3A239) била испитувана ефикасноста на една интравенска доза од 0,15 mg/kg ондансетрон придружена со две орални дози ондансетрон од 4 mg, кај деца на возраст под 12 години, и од 8 mg, кај деца на возраст од 12 години и поголеми (вкупно 28 деца). Целосна контрола на повраќањето била забележана кај 42 % од пациентите.

Постоперативно гадење и повраќање

Ефикасноста на единечната доза ондансетрон во превенцијата на постоперативното гадење и повраќање била испитувана во рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија во која учествувале 670 деца на возраст од 1 до 24 месеци (постконцепциска возраст \geq 44 недели, со телесна тежина \geq 3 kg). Лицата кои биле вклучени во студијата биле подложени на елективна хируршка интервенција под општа анестезија и АСА-статус \leq III. Единечна доза од 0,1 mg/kg ондансетрон била применета во првите пет минути од воведот во анестезијата. Бројот на пациенти кои имале најмалку една епизода на повраќање за време на 24-часовниот период на процена бил поголем кај пациентите од плацебо-групата отколку кај оние кои примиле ондансетрон (28 % vs. 11 %, $p < 0.0001$).

Четири двојно слепи плацебо-контролирани студии биле спроведени кај 1 469 пациенти од машки и од женски пол (од 2 до 12 години), кои биле под општа анестезија. Пациентите биле рандомизирани или на единечна интравенска доза ондансетрон (0,1 mg/kg за педијатриски пациенти со телесна тежина до 40 kg или помалку, 4 mg за педијатриски пациенти со телесна тежина поголема од 40 kg; број на пациенти: 735) или на плацебо (број на пациенти: 734). Испитуваниот лек бил аплициран за најмалку 30 секунди, веднаш пред воведот во анестезија. Ондансетронот бил значајно поефективен од плацебото во превенцијата на гадењето и на повраќањето.

Превенција и терапија на постоперативно гадење и повраќање кај педијатриски пациенти – одговор на терапијата во текот на 24 часа

Студија	Цел	Ондансетрон (%)	Плацебо (%)	P-вредност
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Без гадење	64	51	0,004
S3GT11	Без повраќање	60	47	0,004

CR: без епизода на повраќање

5.2 Фармакокинетски својства

По орална апликација лекот пасивно и комплетно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт и подлежи на “first-pass”-метаболизам.

Максималните концентрации по еднакратна апликација на дозата се постигнуваат приближно по 1,5 часа. За дози под 8 mg зголемувањето на системската изложеност на ондансетронот е поголема од пропорционалната; ова може да се одрази со намалување на “first-pass”-метаболизмот при поголеми орални дози.

Средната биорасположливост кај здрави машки лица при примена на единечна доза од 8 mg во форма на таблета е приближно 55 до 60 %.

Биорасположливоста е малку подобрена во присуство на храна, но не е засегната од антациди. Диспозицијата на ондансетронот по оралното, интрамускулното и интравенското дозирање кај возрасните е слично со крајниот полуживот на елиминација и е околу 3 часа, а волуменот на дистрибуција е околу 140 l. Ондансетронот се излучува од системската циркулација доминантно со хепаталниот метаболизам преку повеќе ензимски патишта. Помалку од 5 % од апсорбираната доза се излучува непроменета во урината. Отсуството на ензимот CYP2D6 (полиморфизам со дебрисокин) не влијае на дејството на фармакокинетиката на ондансетронот. Фармакокинетските карактеристики на ондансетронот не се менуваат со повторување на дозите. Студиите кај здрави возрасни доброволци покажале слабо, но клинички незначајно, зголемување на оралната биорасположливост, зависна од возраста во двете групи (65 %) и од полуживотот на ондансетронот (5 часа).

Разликите во полот биле покажани во диспозицијата на ондансетронот, кај жените кои имале поголема и продолжена апсорпција при примена на орална доза и намален системски клиренс и волумен на дистрибуција (приспособени на тежината).

Педијатриска популација

Кај педијатриската популација на возраст од 1 до 4 месеци при хируршка интервенција, нормализирањето на тежината било приближно 30 % побавно кај пациентите на возраст од 5 до 24 месеци, во споредба со пациентите на возраст од 3 до 12 години. Во групата од 1 до 4 месеци забележани се вредности од 6,7 часа во споредба со 2,9 часа за пациентите од 5 до 24 месеци и од 3 до 12 години. Разликите во фармакокинетските вредности кај пациентите од 1 до 4 месеци можат делумно да се објаснат со повисокиот процент на телесна вода кај новороденчињата и кај доенчињата и со поголемиот волумен на дистрибуција за хидросолубилните лекови како ондансетронот.

Кај педијатриските пациенти на возраст од 3 до 12 години при елективна хируршка интервенција со општа анестезија апсолутната вредност за клиренсот и за волуменот на дистрибуција на ондансетронот биле намалени во споредба со вредностите кај возрасните. Двата параметра линеарно се зголемиле со тежината и кај децата од 12 години, вредностите биле приближни како кај помладите возрасни лица. Кога вредностите за клиренсот и за волуменот на дистрибуција се нормализирале во однос на телесната тежина, вредностите за овие параметри биле слични помеѓу различните возрасни групи. Дозирањето според телесната тежина се компензира со промените во однос на возраста и е ефикасно во нормализирање на системската изложеност кај педијатриската популација.

Фармакокинетски анализи биле спроведени кај 428 лица (пациенти со малигни заболувања, со хируршки интервенции и кај здрави доброволци) на возраст од 1 месец до 44 години при интравенска примена на ондансетрон. Врз основа на овие анализи, системската изложеност (AUC) на ондансетрон при интравенска примена кај деца и кај адолесценти била споредувана со возрасните, со исклучок на доенчињата на возраст од 1 до 4 месеци. Волуменот на дистрибуција бил поврзан со возраста и бил понизок кај возрасните отколку кај доенчињата и кај децата. Клиренсот бил поврзан со телесната тежина, но не и со возраста, освен за доенчињата на возраст од 1 до 4 месеци. Тешко е да се заклучи дека има дополнително

намалување на клиренсот поврзано со возраста на доенчињата од 1 до 4 месеци или едноставна вродена варијабилност поради нискиот број лица проучувани во оваа возрастна група. Со оглед дека пациентите помали од 6 месеци ќе примаат единечна доза при постоперативно гадење и повраќање, намалениот клиренс не е клинички релевантен.

Постари лица

Студиите во првата фаза кај здрави возрасни доброволци покажале намалување на клиренсот зависно од дозата и зголемување на полуживотот на ондансетронот. Широката варијабилност помеѓу испитаниците резултирала со значително преклопување на фармакокинетските параметри помеѓу помладите (под 65 години) и повозрасните лица (над 65 години) и нема разлика во безбедноста или во ефикасноста меѓу помладите и повозрасните лица со малигно заболување вклучени во клиничкото испитување за потврдување на различните дозни режими кај повозрасните лица.

Врз основа на концентрациите на ондансетрон во плазмата и на одговорот на изложеноста, поголем ефект на QTcF се очекува кај пациентите ≥ 75 години споредено со помладите.

Нарушување на бубрежната функција

Кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс 15 – 60 ml/min), системскиот клиренс и волуменот на дистрибуција се намалени, што резултира со мало, но клинички незначајно, зголемување на полуживотот на елиминација (5,4 часа). Студиите со пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција кои имаат потреба од хемодијализа (испитувани помеѓу дијализата) покажале дека нема промени на фармакокинетските карактеристики на ондансетронот.

Нарушување на хепаталната функција

Кај пациентите со тешка хепатална инсуфициенција, системскиот клиренс е значително намален – што резултира со продолжен полуживот на елиминација (15 – 32 часа), а оралната биорасположливост е приближно 100 % поради намалениот предсистемски метаболизам.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Студијата со клонирани човечки кардијални јонски канали покажала дека ондансетронот има потенцијал и влијае на кардијалната реполаризација преку блокада на hERG-калиумските канали во клинички значајни концентрации. Дознозависно QT-продолжување е забележано при QT-студија кај доброволци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Микрокристална целулоза;

Лактоза монохидрат;

Прежелатинизиран скроб;

Магнезиум стеарат;

Опадрај, жолт, 02F32202 (хипромелоза [E464], макрогол, титан диоксид [E171], жолт железо оксид [E172]).

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.



6.4 Посебни мерки на чување

Лекот не бара посебни услови на чување.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во блистер (Al/PVC), секој блистер содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 10 таблети (1 блистер) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12,
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел. + 389 2 31 04 000
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Февруари 2022

