

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ONDANSTERON /ОНДАНСЕТРОН таблети 4 mg

ONDANSTERON /ОНДАНСЕТРОН таблети 8 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ONDANSETRON таблети 4 mg: 1 филм обложена таблета содржи 4 mg ондансетрон во форма на хидрохлорид дихидрат.

Ексципиенси: една филм-обложена таблета содржи 84.50 mg лактоза монохидрат

ONDANSETRON таблети 8 mg: 1 филм обложена таблета содржи 8 mg ондансетрон во форма на хидрохлорид дихидрат.

Ексципиенси: една филм-обложена таблета содржи 169 mg лактоза монохидрат

За целата листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета.

ОНДАНСЕТРОН таблети 4 mg се бледо-жолти, округли, биконвексни, филм обложени таблети, на кои од едната страна е втиснато 41; дијаметарот на таблетата е 7.2 mm.

ОНДАНСЕТРОН таблети 8 mg се бледо-жолти, округли, биконвексни, филм обложени таблети, на кои од едната страна е втиснато 42; дијаметарот на таблетата е 9.2 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни пациенти

Ондансетрон е индициран за контрола на мачнина и повраќање предизвикани од цитотоксична хемотерапија и радиотерапија како и за превенција на мачнина и повраќање после оперативни зафати (ПОНВ).

Педијатриски пациенти

Ондансетрон е индициран за контрола на мачнина и повраќање предизвикани од хемотерапија (ЦИНВ) кај деца на возраст ≥ 6 месеци како и за превенција на мачнина и повраќање после оперативни зафати кај деца на возраст ≥ 1 месеци.



4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекот е наменет за перорална употреба. За различните режими на дозирање достапни се соодветни јачини и фармацевтски форми од лекот.

Мачнина и повраќање предизвикани од хемотерапија или радиотерапија

Возрасни пациенти

Мачнината и повраќањето се јавуваат зависно од дозата и комбинацијата на хемотерапија и радиотерапија. Начинот на примена и дозата на ондансетрон се флексибилни и се прикажани подолу.

Еметогена хемотерапија и радиотерапија

Кај пациентите кои примаат еметогена хемо- или радиотерапија ондансетрон може да се аплицира перорално или интравенски.

Кај овие пациенти почетната доза од ондансетрон треба да се аплицира интравенски непосредно пред третманот со цитостатици или радиотерапијата а потоа се применува перорално во доза од 8 mg на секои 12 часа.

При орална примена се дава 8 mg, 1-2 часа пред почетокот на хемотерапијата, а потоа уште 8 mg 12 часа подоцна.

За превенција на одложена или долготрајна мачнина која трае и после 24 часа, ондансетронот се применува орално во доза од 8 mg два пати на ден во траење до најмногу 5 дена од цитостатската терапија.

Високо еметогена хемотерапија

Кај пациенти кои се лекуваат со цитостатици кои предизвикуваат силна мачнина (на пример, високи дози на цисплатин), ондансетронот треба да се применува интравенозно.

Кај овие пациенти препорачана перорална доза од ондансетрон е 24 mg, во комбинација со 12 mg перорален дексаметазон натриум фосфат, 1-2 часа пред почетокот на хемотерапијата.

За превенција на одложена или долготрајна мачнина која трае и после 24 часа, ондансетронот се применува орално во доза од 8 mg два пати на ден во траење до најмногу 5 дена од цитостатската терапија.

Педијатриски пациенти

Мачнина и повраќање предизвикани од хемотерапија (CINV) кај деца на возраст ≥ 6 месеци и адолесценти

Потребната доза ондансетрон може да се пресмета според телесната површина (BSA) или телесната тежина на пациентот (видете подолу). При пресметките со користење на телесната тежина на пациентот се добиени повисоки вкупни дневни дози споредено со дозирањето според BSA (видете дел 4.4 и 5.1).

Нема податоци од контролирани клинички студии за употребата на ОНДАНСЕТРОН во превенција на одложена или долготрајна мачнина и повраќање индуцирани од хемотерапија. Нема податоци од контролирани клинички студии за



употребата на ОНДАНСЕТРОН во превенција на мачнина и повраќање предизвикани од примена на радиотерапија кај деца.

Режим на дозирање според BSA

Ондансетронот се применува еднократно интравенозно во доза од 5 mg/m^2 , непосредно пред хемотерапијата. Интравенската доза не смее да е над 8 mg .

Со перорална апликација на лекот се почнува 12 часа по интравенската доза и се продолжува во траење до најмногу 5 дена (видете Табела 1 подолу).

Вкупната дневна доза не смее да ја надмине дозата од 32 mg која се применува кај возрасни пациенти.

Табела 1: Режим на дозирање според BSA (примена на ондансетрон при CINV кај деца на возраст ≥ 6 месеци и адолесценти

BSA	Ден 1 ^{a,b}	Ден 2-6 ^b
$< 0.6 \text{ m}^2$	$5 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ 2 mg сируп по 12 часа	2 mg сируп или таблета на секои 12 часа
$> 0.6 \text{ m}^2$	$5 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ 4 mg сируп или таблета по 12 часа	4 mg сируп или таблета на секои 12 часа

а. Интравенската доза не смее да е над 8 mg .

б. Вкупната дневна доза не смее да ја надмине дозата од 32 mg која се применува кај возрасни пациенти.

Режим на дозирање според телесна тежина

При пресметките со користење на телесната тежина на пациентот се добиени повисоки вкупни дневни дози споредено со дозирањето според BSA (видете дел 4.4 и 5.1).

Ондансетронот се применува еднократно интравенозно во доза од 0.15 mg/kg , непосредно пред хемотерапијата. Интравенската доза не смее да е над 8 mg .

Двете последователни интравенски дози може да се аплицираат во интервал од 4 часа. Вкупната дневна доза не смее да ја надмине дозата од 32 mg која се применува кај возрасни пациенти.

Со перорална апликација на лекот можа да се почне 12 часа покасно и се продолжува во траење до најмногу 5 дена (видете Табела 2 подолу).

Табела 2: Режим на дозирање според телесната тежина (примена на ондансетрон при CINV кај деца ≥ 6 месеци и адолесценти

Телесна тежина	Ден 1 ^{a,b}	Ден 2-6 ^b
$\leq 10 \text{ kg}$	До 3 дози од 0.15 mg/kg во интервали од 4-6 часа	2 mg сируп или таблета на секои 12 часа
$> 10 \text{ kg}$	До 3 дози од 0.15 mg/kg во интервали од 4 часа	4 mg сируп или таблета на секои 12 часа

а. Интравенската доза не смее да е над 8 mg .

б. Вкупната дневна доза не смее да ја надмине дозата од 32 mg која се применува кај возрасни пациенти.



Постари лица

Ондансетронот добро се поднесува кај пациентите на возраст над 65 години па не е потребно прилагодување на дозата, фреквенцијата и начинот на употреба.

Пациенти со оштетување на бубрезите

Кај пациенти со оштетување на бубрезите не е потребно да се менува дозата, времето и начинот на примена.

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Кај пациенти со умерено до тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, регистрирано е значајно намалување на клиренсот на ондансетронот и пораст на серумскиот полу-живот на лекот. Кај овие пациенти вкупната дневна доза не смее да биде поголема од 8 mg и се препорачува парентерална или перорална апликација на лекот.

Пациенти со нарушувања на метаболизмот на спартеин/дебрисоквин

Кај овие пациенти полуживотот на елиминација на ондансетрон не е променет. Затоа нема разлики во изложеноста на лекот помеѓу тие пациенти и општата популација при примена на повторени дози па не е потребна промена на дневната доза и фреквенцијата на дозирањето.

Превенција и контрола на мачнина и повраќање после оперативни зафати (PONV)

Возрасни пациенти

Превенција на пост-оперативна наузеа и повраќање

За превенција на мачнина и повраќање после оперативни зафати, ондансетронот може да се дава орално или интравенски.

Перорална апликација: се даваат 16 mg еден час пред анестезијата или 8 mg еден час пред анестезијата после што следуваат две дози од 8 mg на секои 8 саати.

Третман на веќе утврдена пост-оперативна наузеа и повраќање

За терапија на веќе развиена постоперативна мачнина и повраќање, се препорачува ондансетронот да се аплицира преку инјекција.

Педијатриски пациенти

Пост-оперативна наузеа и повраќање кај деца ≥ 1 месец и адолесценти

Не се изведени студии за пероралната употреба на ОНДАНСЕТРОН во превенција пост-оперативна мачнина и повраќање; за оваа намена се препорачува апликација на лекот преку бавна интравенска инјекција.

Нема податоци за употребата на ОНДАНСЕТРОН во третман на пост-оперативна наузеа и повраќање кај деца под 2 години.

Постари лица

Искуствата за примена на ондансетронот во превенција и контрола на постоперативна мачнина и повраќање се ограничени. Меѓутоа, ондансетронот добро се поднесува од лица постари од 65 години кои примаат хемотерапија.



Пациенти со оштетување на бубрезите

Кај пациенти со оштетување на бубрезите не е потребно да се менува дозата, времето и начинот на примена.

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Кај пациенти со умерено до тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, регистрирано е значајно намалување на клиренсот на ондансетронот и пораст на серумскиот полу-живот на лекот. Кај овие пациенти вкупната дневна доза не смее да биде поголема од 8 mg и се препорачува парентерална или перорална апликација на лекот.

Пациенти со нарушувања на метаболизмот на спартенин/дебрисоквин

Кај овие пациенти полуживотот на елиминација на ондансетрон не е променет. Затоа нема разлики во изложеноста на лекот помеѓу тие пациенти и општата популација при примена на повторени дози па не е потребна промена на дневната доза и фреквенцијата на дозирањето.

4.3 Контраиндикации

Пациенти со потврдена преосетливост на ондансетрон или други селективни антагонисти на 5HT₃ рецептори (на пример гранисетрон, доласетрон).

Конкомитантно со апоморфин (видете дел Интеракции)

Преосетливост на некоја друга состојка на препаратот

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Реакциите на преосетливост се јавуваат кај пациенти кои биле преосетливи на други селективни антагонисти на 5HT₃ рецептори. Во случај на нарушување на респираторниот систем треба да се примени симптоматска терапија и да се превземат мерки на претпазливост бидејќи респираторните нарушувања обично им претходат на хиперсензитивните реакции.

Ретко, при примена на ондансетронот, забележани се минливи промени во EKG-то, вклучително продолжување на QT интервалот. Ондансетрон доведува до дозно-зависно продолжување на QT интервалот (видете дел фармакодинамика).

Дополнително, по пуштање на лекот во промет пријавени се случаи на torsades de pointes. Се препорачува да се избегнува примена на лекот кај пациенти со конгенитално продолжен QT интервал.

Ондансетрон треба внимателно да се применува кај пациенти со кои имаат или може да развијат продолжен QT интервал. Тука се вклучени пациентите со постоечки електролитен дисбаланс, конгестивна срцева инсуфициенција, брадиаритмија или оние кои се на терапија со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот или доведуваат до нарушување на електролитниот статус.

Затоа, треба да се обрне особено внимание кај пациентите со нарушувања на срцевиот ритам или спроводливост, оние кои се лекуваат со антиаритмици или бета-блокатори и кај пациенти со значително нарушување на електролитите.

Пред почеток на третманот со ондансетрон треба да се корегира хипокалиемијата и хипомагнезијемијата.



По пуштање на лекот во промет пријавени се случаи на серотонински синдром (вклучително променета ментална состојба, нестабилност на автономниот нервен систем и невромускулни аномалии) кај пациенти кои биле на конкомитантна терапија со ондансетрон и други серотонергични лекови (вклучително селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин и инхибитори на повторното превземање на серотонин и норадреналин). Во случај на клиничка потреба од конкомитантна терапија со ондансетрон и други серотонергични лекови се препорачува пациентите внимателно да се следат.

Познато е дека ондансетронот го забавува преминот на содржина во дебелото црево, па така пациентите со сомнеж на субакутна интестинална опструкција мораат будно да се следат после примената на овој лек.

Доколку се употребува за превенција на наугеа и повраќање кај пациенти на кои им се прави адено tonsиларна хируршка интервенција ондансетрон може да ги прикрие знаците на акутно крварење; заради тоа по примената на ондансетрон овие пациенти треба внимателно да се следат.

Во одсуство на доволно податоци за примена на лекот кај пациенти со срцеви нарушувања при ко-администрација на ондансетрон и анестетици кај пациентите со нарушен ритам/или спроводливост на срцето или кај пациенти кои се на терапија со антиаритмици или бета-блокатори треба да се превземат мерки на претпазливост.

Пациентите со ретка наследна нетолеранција на гликоза, дефициенција на Лап лактаза или синдром на малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го употребуваат лекот.

Педијатриски пациенти

Педијатриските пациенти кои се на конкомитантна терапија со ондансетрон и хепатотоксични хемотерапевтици треба внимателно да се следат за знаци на нарушување на хепаталната функција.

Наугеа и повраќање индуцирани од хемотерапија (CINV)

При пресметка на потребната доза според телесната тежина на пациентот и примената на режим на дозирање со апликација на 3 дози во интервал од 4 часа вкупната дневна доза ќе биде повисока од единечната доза од 5 mg/m² проследена со перорална апликација. Не се изведени клинички студии за споредба на ефикасноста на овие два различни режими на дозирање. Податоците од вкрстените студии укажуваат на слична ефикасност на двата дозни режими (видете дел 5.1).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Не постојат докази дека ондансетронот го поттикнува или блокира метаболизмот на лековите кои обично се применуваат истовремено. Посебни студии покажале дека ондансетронот не покажува интеракции со алкохол, темазепам, фурсемид, алфентанил, трамадол, морфин, лигнокаин, пропופол и тиопентал.

Ондансетронот се метаболизира по пат на хепаталните ензими на цитохром P-450: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2.

Заради способноста повеќе ензими да метаболизираат ондансетрон, инхибицијата или намалената активност на еден ензим (на пример, генетски недостиг на



CYP2D6) нормално се компензира со други ензими и се гледа во малата и несигнификантна промена на вкупниот клиренс на ондансетрон или потребната доза.

Фенитоин, Карбамазепин и Рифампицин: Кај пациенти кои се лекуваат со потентни индуктори на ензимот CYP3A4 (на пример, фенитоин, карбамазепин и рифампицин), оралниот клиренс на ондансетрон бил зголемен, а концентрациите на ондансетрон во крвта намалени.

Трамадол: Податоците од мали испитувања покажуваат дека ондансетронот може да го намали аналгетскиот ефект на трамадолот.

Употребата на ондансетрон со лекови кои го продолжуваат QT интервалот можа да резултира со потенцирање на овој ефект. Конкомитантната употреба на ондансетрон и кардиотоксични лекови (на пр. антрациклини како доксорубицин, даунорубицин или трастузумаб), антибиотици (како еритромицин или кетоконазол), антиаритмици (како амиодарон) и бета-блокатори (како атенолол или тимолол) може да го потенцира ризикот од појава на аритмија (видете дел 4.4).

По пуштање на лекот во промет пријавени се случаи на серотонински синдром (вклучително променета ментална состојба, нестабилност на автономниот нервен систем и невромускулни аномалии) кај пациенти кои биле на конкомитантна терапија со ондансетрон и други серотонергични лекови (вклучително селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин и инхибитори на повторното превземање на серотонин и норадреналин)(видете дел Мерки на претпазливост и предупредување).

Апоморфин: При употреба на ондансетрон во комбинација со апоморфин пријавени се случаи на изразена хипотензија и губиток на свеста; истовремената терапија е контраиндицирана.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Не е докажана безбедноста од употреба на ондансетронот за време на бременост и истиот не се препорачува да се употребува кај бремени жени. Не се достапни податоци од релевантни епидемиолошки студии. Податоците од студиите изведени кај животни не укажуваат на директен или индиректен штетен ефект на ембрионалниот/или феталниот развој, гестацискиот период, пери- и пост-наталниот развој па и на целокупната бременост. Анималните студии не се секогаш параметар за ефектот од примената на лекот кај луѓе. Според тоа, примената на ондансетронот во бременоста не се препорачува. При употреба на ондансетрон кај бремени жени, особено за време на првиот триместар од бременоста треба да се превземат мерки на претпазливост и да се направи внимателна проценка на користа наспроти ризикот од третманот.

Доење

Ондансетронот преминува во млекото на испитуваните животни (видете дел 5.3) па според тоа на мајките кои дојат не им се препорачува примена на ондансетрон.

4.7 Влијание на способноста возење или ракување со машини

Ондансетронот не влијае на психомоторните функции и не предизвикува седираност.



4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се класифицираат според телесниот состав и зачестеноста. Зачестеноста е дефинирана на следниов начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) каде се вклучени и изолирани случаи. Многу честите, честите и помалку честите несакани дејства во главно се одредуваат врз основа на податоци од клинички испитувања. Инциденцијата во плацебо групата е исто така е земена во предвид. Ретките и многу ретките несакани дејства во главно се одредени врз основа на спонтани пријави по пуштање на лекот во промет.

Следниве несакани дејства се пријавени при примена на стандардни препорачани дози во согласност со индикацијата и формулација. Профилот на несакани ефекти на лекот е сличен кај педијатриските и возрасните пациенти.

НАРУШУВАЊА НА ИМУНОЛОШКИОТ СИСТЕМ

Ретки: моментална реакција на преосетливост понекогаш тешка, вклучително и анафилактичка реакција.

НАРУШУВАЊА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ

Многу чести: главоболка

Помалку чести: епилептични напади, нарушувања на движењата вклучувајќи и екстрапирамидални реакции како што се окулогирни кризи/ дистонички реакции и дискинезија¹.

Ретки: вртоглавици се опишани во текот на интравенозна примена на ондансетрон.

НАРУШУВАЊА НА ОКОТО

Ретко: минливо нарушување на видот (на пример замаглен вид) воглавно во текот на брза интравенска примена.

Многу ретко: минливо слепило во главно во текот на интравенозната примена².

СРЦЕВИ НАРУШУВАЊА

Помалку чести: аритмија, болки во градите со или без денивелација на ST сегментот, брадикардија.

Ретко: транзиторна промена во ЕКГ вклучително пролонгација на QT интервалот (вклучително torsades de pointes).

ВАСКУЛАРНИ НАРУШУВАЊА

Чести: чувство на жештина и топлотни бранови

Повремено: хипотензија

НАРУШУВАЊА НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ, ГРАДНИОТ КОШ И МЕДИЈАСТИНУМОТ

Помалку чести: икање



НАРУШУВАЊА НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

Чести: констипација

НАРУШУВАЊА НА ХЕПАТОБИЛИЈАРНИОТ СИСТЕМ

Помалку чести: асимптоматско зголемување на вредностите на тестовите на функцијата на црниот дроб³.

ОПШТИ НАРУШУВАЊА И РЕАКЦИИ НА МЕСТОТО НА АДМИНИСТРАЦИЈА

Чести: локална реакција на местото на администрација на интравенозната инјекција

1. Регистрирани без доказ за трајни клинички последици
2. Во поголемиот дел од случаите слепилото се повлекло за 20 минути. Многу пациенти примале хемотерапевтици кои вклучувале и цисплатин. Некои пријавени случаи на слепо било од кортикални причини.
3. Овие несакани дејства често се воочени кај пациенти кои добивале хемотерапија со цисплатин.

Педијатриски пациенти

Несаканите дејства кои биле регистрирани при употреба на ондансетрон кај деца и адолесценти се слични како кај возрасни пациенти.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање

Постои ограничено искуство со предозирање со ондансетрон. Во повеќето случаи симптомите на предозирање биле слични со ефектите пријавени кај пациенти кои примале препорачани дози од лекот (видете дел 4.8). Симптомите опишани кај неколку пациенти кои биле предозирани опфаќаат нарушување на видот, тешка констипација, хипотензија и синкопа со минлив AV блок од втор степен. Пациентите во целост се опоравиле. Ондансетрон доведува до дозно-зависно продолжување на QT интервалот. Во случај на предозирање се препорачува ЕКГ мониторинг.

Третман на предозирање

Земајќи во предвид дека не постои специјален антидот за ондансетрон, терапијата во случај на предозирање е симптоматска и супортивна.

За третман на предозирање не се препорачува употреба на ипекакуана бидејќи заради антиеметичкиот фармаколошки ефект на ондансетрон ипекакуаната нема да делува.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група:

A04A A01: Препарати кои делуваат на дигестивниот систем и метаболизмот; Антиеметици и препарати за сузбивање на мачнина; Антагонисти на серотонин (5HT₃)

Ондансетронот е високо селективен антагонист на 5HT₃ рецептор со силно делување. Точниот механизам на делување во контрола на мачнината и повраќањето не е познат. Цитостатиците како и радиотерапијата можат да предизвикаат отпуштање на серотонин во танкото црево што предизвикува мачнина и рефлекс на повраќање по пат на аферентни влакна н. вагус преку 5HT₃ рецептори. Ондансетронот го блокира покренувањето на тој рефлекс. Активирањето на аферентни влакна н. вагус може да предизвика ослободување на серотонин во пределот на мозокот кој се нарекува *area postrema* на дното на четвртата мозочна комора и да го поттикне рефлексот на повраќање по пат на централен механизам. Ефектот на ондансетронот во лекување на мачнината и повраќањето предизвикани од цитотоксична хемотерапија и радиотерапија веројатно е последица на антагонистичкото делување на 5HT₃ рецепторите сместени периферно и централно.

Механизмот на делување на ондансетронот при постоперативна мачнина и повраќање не е познат но се претпоставува дека е ист како и мачнината и повраќањето предизвикани со цитотоксична хемотерапија и радиотерапија.

Ондансетрон не покажал седативен ефект кај доброволците вклучени во фармаколошко-психолошка студија.

Ондансетрон не влијае врз плазматската концентрација на пролактин.

Не е утврден ефектот на ондансетрон врз повраќањето предизвикано од опијати.

Клинички студии

Педијатриски пациенти

Повраќање и мачнина предизвикани од примена на хемотерапија

Била изведена двојно слепа рандомизирана клиничка студија со вклучени 415 пациенти на возраст од 1-18 години за проценка на ефикасноста на ондансетрон во контрола на мачнината и повраќањето предизвикани од анти-канцерогена терапија. За време на хемотерапијата пациентите примале или ондансетрон 5 mg/m² интравенски + 4 mg ондансетрон перорално (по 8-12 часа) или ондансетрон 0.45 mg/kg интравенски + перорално плацебо (по 8-12 часа). По завршување на хемотерапијата двете групи примале ондансетрон сируп во доза од 4 mg, два пати на ден, во текот на 3 дена. На најтешкиот ден од хемотерапијата целосна контрола на емеџата била постигната кај 49% од пациентите (5 mg/m² i.v+ 4 mg ондансетрон p.o) и кај 41% од пациентите (0.45 mg/kg i.v+ 4 mg плацебо p.o).



За време на двојно слепа рандомизирана плацебо-контролирана студија со вклучени 438 пациенти на возраст од 1-17 години, на најтешкиот ден од хемотерапијата целосна контрола на емеzata била постигната кај 73% од пациентите (ондансетрон 5 mg/m² i.v+ 2-4 mg дексаметазон p.o) и кај 71% од пациентите (ондансетрон сируп во доза од 8 mg + 2-4 mg дексаметазон p.o во текот на хемотерапијата). По завршување на хемотерапијата двете групи примале ондансетрон сируп во доза од 4 mg, два пати на ден, во текот на 2 дена.

Била изведена отворена, не-компаративна студија со еден протокол за проценка на ефикасноста на ондансетрон кај 75 деца на возраст од 6-48 месеци. Сите деца вклучени во студијата примиле три дози ондансетрон од 0.15 mg/kg i.v. 30 минути пред почеток на хемотерапијата а потоа на 4 и 8 часа по апликација на првата доза. Целосна контрола на емеzata била постигната кај 56% од пациентите.

Во друга отворена, не-компаративна студија со еден протокол била испитувана ефикасноста на една интравенска доза ондансетрон од 0.15 mg/kg проследена со две перорални дози од 4 mg (кај деца на возраст под 12 години) и 8 mg (кај деца на возраст ≥ 12 години); вкупен број на испитаници=28. Целосна контрола на емеzata била постигната кај 42% од пациентите.

Превенција на пост-оперативна наузеа и повраќање

Била изведена двојно слепа, рандомизирана плацебо-контролирана студија со вклучени 670 педијатриски пациенти на возраст од 1-24 месеци (пост-концептиска возраст ≥ 44 недели, телесна тежина ≥ 3 kg) за проценка на ефикасноста на ондансетрон во превенција на пост-оперативната наузеа и повраќање. На испитаниците вклучени во студијата биле планирани за елективна хируршка интервенција под општа анестезија и имале ASA статус $\leq$ III. Во периодот од 5 минути по воведувањето на анестетикот пациентите примиле единечна доза ондансетрон од 0.1 mg/kg. Кај пациентите кои примале плацебо споредено со ондансетрон групата била регистриран поголем процент на испитаници кај кои се јавила најмалку една епизода на повраќање во текот на 24-часовниот период за проценка (ITT)(28% vs 11%, $p < 0.0001$).

5.2 Фармакокинетика

После орална примена на ондансетронот пасивно и во потполност се апсорбира од гастронитестиналниот тракт и покажува ефект при првото поминување низ црниот дроб (биорасположивоста е околу 60%). Највисока концентрација во плазма од 30 ng/ml се постигнува околу 1,5 часа после апликација на доза од 8 mg. За дози поголеми од 8 mg, се забележува поголема системска расположивост на ондансетрон од онаа која би се очекувала пропорционално на дозата, што е одраз на намалениот ефект на првото поминување низ црниот дроб после орална примена на повисоки дози. Биорасположивоста, после перорална апликација, незначително е зголемена при присуство на храна, но истата не се менува при истовремена употреба на антациди. Студиите кај здрави повозрасни доброволци покажале мали клинички инсигнификантни промени во оралната биорасположивост (65%) и времето на полуелиминација (5 часа) поврзано со возраста на пациентот. Постојат разлики во дистрибуцијата на ондансетрон во однос на полот, по перорална



примена кај жени е забележана поголема брзина и степен на апсорпција и намален системски клиренс и волумен на дистрибуција (прилагодено на телесната тежина). Дистрибуцијата на ондансетрон е слична по перорална, интрамускуларна (im.) и интравенозна примена (iv.) со краен полу-живот од околу 3 часа и волумен на дистрибуција во состојба на рамнотежа од 140 L. Системската расположивост на ондансетронот е еднаква по интрамускуларна и интравенозна апликација на лекот.

Врзувањето за протеините од плазмата е 70-76%. Не е утврдена директна поврзаност помеѓу плазматската концентрација и антиеметичниот ефект на ондансетрон. Се елиминира од системската циркулација претежно преку црниот дроб, каде се метаболизира преку повеќекратни ензимски патишта. Помалку од 5% од апсорбираната доза се излачува непроменета преку урината. Недостатокот на ензимот CYP2D6 не влијае на фармакокинетиката на ондансетронот. Фармакокинетските параметри на ондансетронот не се менуваат после повеќекратна примена.

Посебни популации на пациенти

Педијатриска популација

Деца и адолесценти (на возраст од 1 месец до 17 години)

Кај педијатриските пациенти на возраст од 1-4 месеци (n=19) на кои треба да им се изведе хируршка интревенција било забележано дека клиренсот на ондансетрон (прилагоден на тежината) е за околу 30% побавен во однос на пациентите на возраст од 5-24 месеци (n=22) но има слична вредност со клиренсот кај испитаниците на возраст од 3-12 години.

Кај пациентите на возраст од 1-4 месеци средниот полуживот на елиминација изнесувал 6.7 часа споредено со 2.9 часа кај пациентите на возраст од 5-24 месеци и 3-12 години. Оваа разлика во фармакокинетските параметри присутна кај популацијата на возраст од 1-4 месеци може да се должи на високиот процент на вкупна телесна вода кај новородените и последователно повисокиот волумен на дистрибуција на хидросолубилни лекови како ондансетрон.

Резултатите од студија спроведена кај деца на возраст помеѓу 3 и 12 години кои биле воведени во општа анестезија заради елективни хируршки зафати покажале намалување на апсолутната вредност на клиренсост и волуменот на дистрибуција на ондансетрон споредено со возрасни пациенти. Кај двата параметри е забележан линеарен пораст со телесната тежина и до 12 годишна возраст вредностите биле компарабилни со оние кај млади возрасни испитаници. Со нормализирање на клиренсот и волуменот на дистрибуција според телесната тежина, овие параметри имале слична вредност помеѓу различните возрасни групи на пациенти.

Одредувањето на дозата според телесната тежина ги компензира промените асоцирани со возраста и ја изедначува системската расположивост на ондансетронот кај педијатриски пациенти.

Била спроведена популациона фармакокинетска анализа по интравенска апликација на ондансетрон кај 74 педијатриски пациенти со малигном (на возраст од 6-48 месеци) и 41 хируршки пациент (на возраст од 1-24 месеци). Врз основа на податоците од анализата било утврдено дека употребата на “возрасниот” режим на



дозирање (0.15 mg/kg интравенски на секои 4 часа, со примена на 3 последователни дози) кај пациентите на возраст од 1-48 месеци резултирала со системска изложеност на лекот (AUC) слична со изложеноста регистрирана кај педијатриските хируршки пациенти (5-24 месеци), педијатриските онколошки пациенти (возраст 4-18 години) и хируршките пациенти (возраст од 3-12 години) по примена на слични дози ондансетрон. Оваа вредност за AUC соодветствува со претходно утврдената поврзаност на AUC и ефикасноста на лекот кај педијатриските онколошки пациенти кои покажуваат 50-90% одговор при вредности на AUC од 170-250 ng.h/ml.

Табела С. Фармакокинетика кај педијатриски пациенти на возраст од 1 месец до 18 години.

Студија	Популација на пациенти (интравенска доза)	Возраст	N	AUC (ng.h/L)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	T _{1/2} (h)
				Средна геометричка вредност			Средна вредност
S3A40319 ²	Хирургија (0.1 или 0.2mg/kg)	1 до 4 месеци	19	360	0.401	3.5	6.7
S3A40319 ²	Хирургија (0.1 или 0.2mg/kg)	5 до 24 месеци	22	236	0.581	2.3	2.9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Карцином/ Хирургија (0.15mg/kg q4h/ 0.1 или 0.2mg/kg)	1 до 48 месеци	115	257	0.582	3.65	4.9
S3KG02 ⁴	Хирургија (2 mg or 4 mg)	3 до 12 години	21	240	0.439	1.65	2.9
S3A-150	Карцином (0.15 mg/kg q 4h)	4 до 18 години	21	247	0.599	1.9	2.8

1. Ондансетрон како единечна интравенска доза: 0.1 или 0.2 mg/kg.
2. Пациенти од популационата фармакокинетска анализа: 64% со карцином и 36% хируршки пациенти
3. Популационите пресметки покажале; AUC при доза од 0.15 mg/kg.
4. Ондансетрон како единечна интравенска доза: 2 mg (3-7 години) или 4 mg (8-12 години).



Пациенти со хепатално оштетување

По перорална, интравенозна или интрамускуларна примена на ондансетрон кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб, системскиот клиренс на ондансетрон бил значително намален со продолжување на времето на полуелиминација (15-32 часа) и скоро 100% орална биорасположивост заради намалениот пресистемски метаболизам (прво поминување низ црн дроб).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не укажуваат на посебен штетен ефект кај луѓе врз основа на спроведените конвенционални студии за безбедност, токсичност по апликација на повеќекратни дози, генотоксичност и канцероген потенцијал. Ондансетрон и неговите метаболити се акумулираат во млекот на стаорци (со однос млеко/плазма од 5.2).

Во студија со клонирани хумани срцеви јонски канали било докажано дека ондансетрон влијае врз реполаризацијата на срцевиот мускул преку блокада на HERG калиумовите канали. Не е позната клиничката сигнификантност на овој податок.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, пченкарен скроб, магнезиум стеарат.

Филм облога: хипромелоза, хидроксипропилцелулоза, пропилен гликол, сорбитан олеат, сорбична киселина, ванилин, титаниум диоксид (E171), Quinoline yellow (E104).

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.1 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Блистер (A1/PVC)

4 mg- Достапни се пакувања со 10 филм обложени таблети.

8 mg- Достапни се пакувања со 10 филм обложени таблети.

6.6 Упатство за употреба/пакување

Нема.



**7. ПОДАТОЦИ ЗА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО
ЗА ПРОМЕТ**

Производител :

Pharmathen S.A

Dervenakion 6 Str. 153 51 Pallini Attiki

Грција

Носител на решението за промет:

Алвоген доо Барице-Претставништво Скопје

Ул.Козара 13А

1000 Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2013 година.

