

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ZYTRON 4 mg film tablete
ZYTRON 8 mg film tablete
ondansetron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zytron 4 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 4 mg ondansetrona (4,988 mg u obliku ondansetron-hidrohlorid, dihidrata).
Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: laktoza, monohidrat 22,071 mg po tableti.

Zytron 8 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 8 mg ondansetrona (9,976 mg u obliku ondansetron-hidrohlorid, dihidrata).
Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: laktoza, monohidrat 44,141 mg po tableti.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete, žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

Prevenција i liječenje mučnine i povraćanja izazvanog citotoksičnom hemoterapijom i radioterapijom.
Prevenција postoperativne mučnine i povraćanja. Za liječenje utvrđenog PONV-a, preporučuje se parenteralna primjena lijeka.

Pedijatrijski pacijenti:

Lijek Zytron je indikovao za liječenje hemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja (CINV) kod djece uzrasta od $\geq$ šest mjeseci.

Nisu provedene studije sa oralno primjenjenim ondansetronom u prevenciji i terapiji postoperativne mučnine i povraćanja kod djece uzrasta $\geq$ 1 mjesec, zbog toga za ovu namjenu preporučuje se intravenska primjena.

4.2. Doziranje i način primjene

Mučnina i povraćanje izazvani hemoterapijom i radioterapijom

Odrasli

Pojava mučnine i povraćanja u toku tretmana karcinoma, zavisi od primijenjenih doza i kombinovanja hemoterapijskih lijekova, kao i od režima radioterapije.

Režim doziranja i doza ondansetrona treba biti određena u zavisnosti od emetogenog potencijala.

Emetogena hemoterapija i radioterapija

Daje se 8 mg jedan do dva sata prije tretmana, a zatim na svakih 12 sati po 8 mg do pet dana radi

sprečavanja nastanka odgođenog ili produženog povraćanja.

Visokoemetogena hemoterapija

Jednokratna doza do 24 mg Zytron tableta može se primjeniti u kombinaciji sa deksametazon natrijum-fosfatom u dozi od 12 mg, 1-2 sata prije terapije citostaticima. Radi sprečavanja nastanka odgođenog ili produženog povraćanja nakon prva 24 sata, peroralna primjena lijeka Zytron se može nastaviti do pet dana poslije završetka tretmana. Preporučena oralna doza je 8 mg dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

CINV (hemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja) kod djece od $\geq$ šest mjeseci i kod adolescenata
Doza za CINV može se izračunati na osnovu površine tijela (BSA) ili tjelesne težine (pogledati u nastavku). Doziranje na osnovu tjelesne težine rezultira višom ukupnom dnevnom dozom u odnosu na doziranje na osnovu površine tijela (pogledati dijelove 4.4. i 5.1).

Nema podataka iz kontrolisanih ispitivanja o upotrebi ondansetrona u prevenciji odgođenih ili dugotrajnih CINV. Nema podataka iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja o upotrebi ondansetrona za mučnine i povraćanja indukovanim radioterapijom kod djece.

Doziranje na osnovu površine tijela (BSA)

Lijek Zytron se kod djece može dati u jednoj dozi od 5 mg/m² intravenozno, neposredno prije početka hemoterapije. Intravenozna doza ne smije biti veća od 8 mg.

Oralno doziranje može početi 12 sati kasnije, a može se nastaviti do pet dana (Tabela 1). Ukupna dnevna doza (primjenjena u podijeljenim dozama) ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tabela 1: Doziranje na osnovu površine tijela (BSA za hemoterapiju - djeca od $\geq$ šest mjeseci i adolescenti

BSA	Dan 1 ^(a,b)	Dani 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i. v. plus 2 mg oralno poslije 12 sati	2 mg oralno svakih 12 sati
$\geq$ 0,6 m ²	5 mg/m ² i. v. plus 4 mg oralno poslije 12 sati	4 mg oralno svakih 12 sati
> 1.2 m ²	5 mg/m ² ili 8 mg i.v. plus 8 mg oralno poslije 12 sati	8 mg oralno svakih 12 sati

^a Intravenozna doza ne smije biti veća od 8 mg.

^b Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Doziranje na osnovu tjelesne težine

Doziranje na osnovu tjelesne težine rezultira višom ukupnom dnevnom dozom u odnosu na doziranje na osnovu površine tijela (pogledati dio 4.4. i 5.1).

Lijek Zytron se može dati u jednoj dozi od 0,15 mg/kg intravenozno, neposredno prije početka hemoterapije. Intravenozna doza ne smije biti veća od 8 mg.

Dvije dalje intravenozne doze mogu se dati u četvorosatnim intervalima. Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Oralno doziranje može početi 12 sati kasnije, a može se nastaviti do pet dana (Tabela 2).

Tabela 2: Doziranje na osnovu tjelesne težine za hemoterapiju - djeca od $\geq$ šest mjeseci i adolescenti

Težina	Dan 1 ^(a,b)	Dani 2-6 ^(b)
$\leq$ 10 kg	do tri doze od 0,15 mg/kg svaka četiri sati	2 mg oralno svakih 12 sati
> 10 kg	do tri doze od 0,15 mg/kg svaka četiri sati	4 mg oralno svakih 12 sati

^a Intravenozna doza ne smije biti veća od 8 mg.

^b Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Stariji: Pacijenti stariji od 65 godina dobro podnose Zytron i ne zahtijevaju promjene u dozi, doziranju i načinu primjene.

Pacijenti sa insuficijencijom bubrega: Ovi pacijenti ne zahtijevaju promjene u dnevnoj dozi, doziranju i načinu primjene lijeka.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre: Kod pacijenata sa srednjom i teškom insuficijencijom jetre klirens ondansetrona je redukovano i polужivot lijeka produžen. Ukupna dnevna doza kod ovih pacijenata ne smije biti veća od 8 mg.

Pacijenti sa sporim metabolizmom sparteina/debrisokvina: Kod pacijenata koji sporo metabolizuju spartein/debrisokvin, poluvrijeme izlučivanja ondansetrona nije promijenjeno. Kod tih pacijenata ponavljanje primjene lijeka ondansetrona daje jednak terapijski efekat kao i u opštoj populaciji. Ovi pacijenti ne zahtijevaju promjene u dnevnoj dozi, doziranju i načinu primjene lijeka.

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV)

Odrasli:

U prevenciji PONV: Lijek Zytron se može primijeniti oralno ili kao intravenozna ili intramuskularna injekcija.

Za oralnu primjenu: Lijek Zytron se u prevenciji postoperativne mučnine i povraćanja može primjenjivati oralno 16 mg jedan sat prije anestezije.

U liječenju postoperativne mučnine i povraćanja: Preporučuje se primjena lijeka intramuskularno ili intravenozno.

Djeca

PONV kod djece od $\geq$ mjesec dana i kod adolescenata

Oralno:

Nema provedene studije za oralnu primjenu ondansetrona u prevenciji ili liječenju postoperativne mučnine i povraćanja; za ovu namjenu preporučuju se niske doze kao intravenozne injekcije.

Parenteralno:

Za prevenciju PONV nakon operacije kod pedijatrijskih pacijenata operisanih pod opštom anestezijom, jedna doza ondansetrona se može primijeniti kao spora intravenozna injekcija (ne manje od 30 sekundi) u dozi od 0,1 mg/kg do najviše 4 mg ili prije, u toku ili nakon uvođenja u anesteziju.

Za liječenje PONV nakon operacije kod pedijatrijskih pacijenata operisanih pod opštom anestezijom, jedna doza lijeka Zytron se može primijeniti kao spora intravenozna injekcija (ne manje od 30 sekundi) u dozi od 0,1 mg/kg do najviše 4 mg.

Nema podataka o primjeni lijeka Zytron u liječenju PONV kod djece mlađe od dvije godine.

Stariji: Ograničen je broj podataka o primjeni lijeka Zytron u sprečavanju i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja kod starijih, međutim pacijenti stariji od 65 godina koji primaju hemoterapiju dobro podnose Zytron.

Pacijenti sa insuficijencijom bubrega: Ovi pacijenti ne zahtijevaju promjene u dnevnoj dozi, doziranju i načinu primjene lijeka.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre: Kod pacijenata sa srednjom i teškom insuficijencijom jetre klirens ondansetrona je redukovano i polужivot lijeka produžen. Ukupna dnevna doza kod ovih pacijenata ne smije biti veća od 8 mg.

4.3. Kontraindikacije

Istovremena primjena sa apomorfinom.

Preosjetljivost na ondansetron ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka navedenu u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Reakcije preosjetljivosti zabilježene su kod pacijenata kod kojih su primijećene preosjetljivosti na druge selektivne antagoniste 5HT3 receptora.

Respiratorne događaje treba liječiti simptomatski i ljekari treba da obrate posebnu pažnju na njih kako protiče reakcija preosjetljivosti.

Ondansetron dovodi do dozno-zavisnog produženja QT intervala (pogledati dio 5.1). Osim toga, postmarketinški slučajevi *Torsade de Pointes* zabilježeni su kod pacijenata koji su koristili ondansetron. Primjenu ondansetrona treba izbjegavati kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom dugog QT intervala. Ondansetron treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju ili mogu razviti produženje QTc. Ti uslovi uključuju pacijente sa poremećajima elektrolita, pacijente sa kongestivnim srčanim oboljenjima, pacijente sa bradiaritmijama ili pacijente koji uzimaju druge lijekove koji dovode do produženja QT intervala ili poremećajima elektrolita.

Kod pacijenata liječenih ondansetronom zabilježeni su slučajevi ishemije miokarda. Kod nekih pacijenata, posebno u slučaju intravenske primjene, simptomi su se pojavili odmah nakon primjene ondansetrona. Pacijente treba upozoriti na znakove i simptome ishemije miokarda.

Hipokalemija i hipomagnezijemija moraju biti korigovane prije primjene ondansetrona.

U postmarketinškim izveštajima opisani su pacijenti sa serotoninским sindromom (uključujući poremećen mentalni status, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i neuromišićne abnormalnosti) koji je pratio istovremenu upotrebu ondansetrona sa drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonin noradrenalina (SNRIs)). Ukoliko je istovremena primjena ondansetrona i drugih serotonergičnih lijekova klinički odobrena, savjetuje se odgovarajuća opservacija pacijenata.

Poznato je da ondansetron povećava vrijeme prolaza kroz debelo crijevo, te kod pacijenata sa znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba pratiti sljedeće administracije.

Kod pacijenata sa adenotonzilarnom hirurškom intervencijom, prevencija mučnine i povraćanja sa ondansetronom može prikriti okultno krvarenje. Zbog toga, ove pacijente treba pažljivo pratiti nakon primjene ondansetrona.

Pedijatrijska populacija:

Pedijatrijski pacijenti koji primaju ondansetron sa hepatotoksičnim hemoterapijskim agensima treba pažljivo pratiti za oštećenje jetrene funkcije.

CINV: Kada se doza izračunava na bazi mg/kg tjelesne težine i davanjem tri doze u četvorosatnim intervalima, ukupna dnevna doza će biti veća nego ako se primjenjuje jednokratna doza 5 mg/m² poslije koje slijedi oralna doza. Komparativna efikasnost tih dviju različitih režima doziranja nije ispitana u kliničkim ispitivanjima. Studije sa ukrštenim poređenjem pokazuju sličnu efikasnost za oba režima (pogledati dio 5.1).

Lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Nema dokaza da ondansetron potiče ili inhibira metabolizam drugih lijekova sa kojima se obično koadministrira. Specifične studije su pokazale da nema interakcije kada se ondansetron primjenjuje sa alkoholom, temazepamom, furosemidom, alfentanilom, tramadolom, morfijumom, lidokainom, tiopentalom

ili propofolom.

Ondansetron se metabolizuje sa više jetrenih enzima citohroma P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Zbog mnoštva metaboličkih enzima koji mogu metabolizovati ondansetron, inhibicija ili smanjena aktivnost jednog enzima (npr. genetski nedostatak CYP2D6) obično se kompenzuje drugim enzimima, i rezultira sa malo ili bez značajne promjene u ukupnom klirensu ondansetrona ili potrebne doze.

Potreban je oprez prilikom istovremene primjene ondansetrona i lijekova koji produžavaju QT interval i/ili dovode do poremećaja elektrolita (pogledati dio 4.4.).

Istovremena primjena ondansetrona sa lijekovima koji produžavaju QT interval može rezultirati dodatnim produženjem QT intervala. Istovremena primjena ondansetrona i kardiotoksičnih lijekova (npr. antraciklini kao što su doksorubicin, daunorubicin ili trastuzumab), antibiotici (npr. eritromicin), antimikotici (npr. ketokonazol), antiaritmici (kao što je amiodaron) i beta blokatori (atenolol ili timolol), može povećati rizik od nastanka aritmija (pogledati dio 4.4.).

Serotonergični lekovi (SSRI i SNRI): U postmarketinškim izvještajima opisani su pacijenti sa serotoniniskim sindromom (uključujući poremećen mentalni status, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i neuromišićne abnormalnosti) koji je pratio istovremenu upotrebu ondansetrona sa drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonin noradrenalina (SNRIs) (pogledati dio 4.4.).

Apomorfina: Na osnovu izvještaja za pojavu duboke hipotenzije i gubitka svijesti kada se ondansetron primjenjuje sa apomorfina-hidrohloridom, istovremena primjena sa apomorfina je kontraindikovana.

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin: Kod pacijenata koji su liječeni sa moćnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin i rifampicin), oralni klirens ondansetrona je povećan i koncentracije ondansetrona u krvi su smanjene.

Tramadola: Podaci iz malih studija pokazuju da ondansetron može da smanji analgetički efekat tramadola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti upotrebu kontracepcije.

Trudnoća

Na temelju iskustva iz epidemioloških ispitivanja kod ljudi, postoji sumnja da ondansetron uzrokuje orofacijalne malformacije, ako se primijeni tokom prvog tromjesečja trudnoće.

U jednom kohortnom ispitivanju koje je uključivalo 1,8 miliona trudnoća, primjena ondansetrona tokom prvog tromjesečja bila je povezana sa povećanim rizikom od orofacijalnih rascjepa (3 dodatna slučaja na 10 000 liječenih žena; prilagođeni relativni rizik 1,24 (95 % CI 1,03 - 1,48)).

Dostupna epidemiološka ispitivanja o srčanim malformacijama pokazuju protivrječne rezultate.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti, Ondansetron se ne smije primjenjivati tokom prvog tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da ondansetron prolazi u mlijeko životinja u laktaciji. Stoga se preporučuje da majke koje primaju lijek Zytron ne treba da doje svoje bebe.

Plodnost

Ne postoje informacije o efektima ondansetrona na ljudsku plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

U psihomotornim testiranjima ondansetron nema uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, niti dovodi do sedacije. Takođe se ne može predvidjeti da takvi štetni efekti potiču na osnovu farmakološkog djelovanja ondansetrona.

4.8. Neželjena djelovanja

Neželjena djelovanja su kategorizovana prema organskim sistemima.

Učestalost neželjenih djelovanja definisana je kao: vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($> 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Vrlo česta, česta i rijetka neželjena djelovanja generalno su određena podacima iz kliničkih ispitivanja. Incidencija u placebo grupi je uzeta u obzir. Rijetka i vrlo rijetka neželjena djelovanja prikupljena su na osnovu postmarketinških spontanij podataka.

Sljedeće frekvencije procjenjuju se na standardnim preporučenim dozama ondansetrona prema indikaciji i formulaciji.

Poremećaji imunološkog sistema	
Rijetko:	nagle reakcije preosjetljivosti uključujući i ozbiljnu anafilaktičku reakciju
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često:	glavobolja
Povremeno:	grčevi, poremećaji kretanja, uključujući ekstrapiramidalne reakcije (okulogirne reakcije, distonija, diskinezija) ¹
Rijetko:	vrtoglavica (u toku brze intravenozne primjene ondansetrona)
Poremećaji oka	
Rijetko:	prolazne smetnje vida (nejasan vid) tokom i. v. primjene
Vrlo rijetko:	prolazno sljepilo pretežno tokom intravenozne primjene ²
Srčani poremećaji	
Povremeno:	aritmije, bol u grudima sa ili bez depresije ST segmenta, bradikardija
Rijetko:	QTc produženje (uključujući Torsade de Pointes)
Nepoznata:	ishemija miokarda (pogledati dio 4.4)
Vaskularni poremećaji	
Često:	osjećaj toplote i naglo crvenilo
Povremeno:	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno:	štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	
Često:	zatvor
Hepatobilijarni poremećaji	
Povremeno:	asimptomatski porast testova jetrene funkcije ³

¹ Zabilježeno bez definitivnog dokaza o perzistentnoj kliničkoj posljedici.

² Većina prijavljenih slučajeva sljepila povukla se u roku od 20 minuta.

Većina pacijenata su primili hemoterapiju, koja je uključivala cisplatin. Neki slučajevi prolaznog sljepila su prijavljeni da su porijeklom iz korteksa.

³ Ovi slučajevi su najčešće posmatrani kod pacijenata koji primaju hemoterapiju sa cisplatinom.

Pedijatrijska populacija

Profil neželjenih djelovanja kod djece i adolescenata je uporediv sa onim kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa

koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Do sada nisu poznati brojni slučajevi predoziranja ondansetronom. Kod većine pacijenata, simptomi su bili slični onima koji su već navedeni kod pacijenata koji su primali preporučene doze (pogledati dio 4.8.). Simptomi predoziranja su: smetnje vida, teška opstipacija, hipotenzija i AV-blok drugog stepena usljed vazovagalne stimulacije.

Produženje QT intervala ondansetronom zavisi od doze. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje EKG-a.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma kod djece prilikom slučajnog oralnog predoziranja ondansetronom (doze veće od 4 mg/kg) kod odojčadi i djece uzrasta od 12 mjeseci do 2 godine.

Liječenje

Ne postoji specifičan antidot za ondansetron, pa je u slučaju sumnje na predoziranje, potrebno primijeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

Daljnje djelovanje treba da bude klinički naznačeno ili po preporuci nacionalnog centra za trovanje, gdje je to moguće.

Primjena ipekakuane za liječenje predoziranja ondansetronom se ne preporučuje, jer nije vjerovatno da će pacijenti odgovoriti zbog antiemetičkog djelovanja samog ondansetrona.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: selektivni antagonist 5HT₃ receptora, antiemetik

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): A04AA01

Ondansetron je snažan, visoko selektivni antagonist 5HT₃ receptora. Nije poznat tačan mehanizam kojim ondansetron kontroliše mučninu i povraćanje. Hemoterapijski lijekovi i radioterapija uzrokuju oslobađanje 5-hidroksitriptamina (5HT) u tankom crijevu, koji aktivira vagusne aferentne puteve preko 5HT₃ receptora i izaziva refleks povraćanja. Ondansetron blokira refleks povraćanja. Njegovi efekti se pri tome zasnivaju na specifičnoj blokadi 5HT₃ receptora na periferiji (sluznica gastrointestinalnog trakta) i CNS (*area postrema* na bazi četvrte komore). Blokiranjem te vrste 5-HT receptora, ondansetron je izvanredno efikasan kao antiemetik kod pacijenata koji primaju citostatike i radioterapiju, što je vjerovatno zbog antagonizma 5HT₃ receptora na neuronima smještenim u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Pri tome, on je najefikasniji u prevenciji i suzbijanju povraćanja izazvanog cisplatinom. Mehanizmi djelovanja u postoperativnoj mučnini i povraćanju nisu poznati, ali moguće je postojanje zajedničkih puteva sa citotoksično izazvanom mučninom i povraćanjem.

Ondansetron ne mijenja koncentracije prolaktina u plazmi.

Uloga ondansetrona u povraćanju izazvanom opijatima još nije utvrđena.

Produženje QT intervala

Efekat ondansetrona na QTc interval procijenjen je u dvostruko slijepom, randomizovanom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontrolisanom, unakrsnom ispitivanju kod 58 zdravih odraslih muškaraca i žena. Primjenjivane su doze ondansetrona od 8 mg i 32 mg intravenski tokom 15 minuta. Pri najvišoj ispitivanoj dozi od 32 mg, maksimalna srednja (gornji limit od 90% CI) razlika QTcF u odnosu na placebo, nakon korekcije početne vrijednosti, iznosila je 19,6 (21,5) milisekundi. Pri nižoj ispitivanoj dozi od 8 mg najveća srednja (gornji limit 90% CI) razlika QTcF u odnosu na placebo, nakon korekcije početne vrijednosti, iznosila je 5,8 (7,8) milisekundi.

U ovom ispitivanju nije bilo izmjerenih vrijednosti QTcF većih od 480 milisekundi niti produženja QTcF za više od 60 milisekundi.

Pedijatrijska populacija

CINV (hemoterapijom izazvane mučnine i povraćanja)

Efikasnost ondansetrona u kontroli povraćanja i mučnine izazvane hemoterapijom raka je procijenjena na dvostruko slijepom randomizovanom ispitivanju kod 415 pacijenata uzrasta od godinu dana do 18 godina (S3AB3006). U danima sa hemoterapijom, pacijenti su primili ondansetron 5 mg/m² intravenozno + ondansetron 4 mg oralno, nakon osam do 12 sati ili ondansetron 0,45 mg/kg intravenozno + placebo oralno nakon osam do 12 sati. Posthemoterapije obje grupe dobile su 4 mg ondansetrona sirupa oralno dva puta dnevno tokom tri dana. Potpuna kontrola povraćanja tokom najtežeg dana hemoterapije bila je 49% (5 mg/m² intravenozno + ispitivanja ondansetron 4 mg oralno) i 41% (0,45 mg/kg intravenozno + placebo oralno). Posthemoterapije obje grupe dobili su 4 mg ondansetrona sirup dva puta dnevno tokom tri dana. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenciji ili prirodi neželjenih djelovanja između dviju grupa.

Dvostruko slijepo randomizovano placebo kontrolisano ispitivanje (S3AB4003) kod 438 pacijenata uzrasta od godinu dana do 17 godina pokazalo je potpunu kontrolu nad povraćanjem tokom najtežeg dana hemoterapije kod:

- 73% pacijenata, kada se ondansetron primjenjuje intravenozno u dozi od 5 mg/m² zajedno sa 2 mg do 4 mg deksametazona oralno.
- 71% pacijenata kada se primijenio ondansetron sirup u dozi od 8 mg + 2-4 mg deksametazona oralno u danima hemioterapije.

Nakon ciklusa hemioterapije obje grupe su primale 4 mg ondansetrona oralno dva puta dnevno tokom 2 dana. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenci ili karakteru neželjenih reakcija između dvije terapijske grupe

Efikasnost ondansetrona kod 75 djece uzrasta od šest do 48 mjeseci, istraživano je u otvorenoj, neuporedivoj, jednostrukoj studiji (S3A40320). Sva djeca su dobila ondansetron tri doze po 0,15 mg/kg intravenozno, primijenjeni 30 minuta prije početka hemoterapije, a zatim na četiri i osam sati nakon prve doze. Potpuna kontrola povraćanja ostvarena je kod 56% pacijenata. U još jednoj otvorenoj, neuporedivoj, jednostrukoj studiji (S3A239) istraživali su efekat jedne intravenozne doze od 0,15 mg/kg ondansetrona praćena zatim sa dvije oralne doze ondansetrona od 4 mg za djecu od < 12 godina i 8 mg za djecu od ≥ 12 godina (ukupno br. djece n = 28). Potpuna kontrola povraćanja ostvarena je kod 42% pacijenata.

PONV (postoperativne mučnine i povraćanja)

Efikasnost jedne doze ondansetrona u prevenciji postoperativne mučnine i povraćanja istraživana je u randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju kod 670 djece uzrasta od mjesec dana do 24 mjeseca (postkonceptualne dobi ≥ 44 sedmice, težina ≥ 3 kg). Uključeni su ispitanici koji su bili na rasporedu za elektivnu operaciju pod opštom anestezijom i imali su status ASA ≤ III. Jedna doza ondansetrona 0,1 mg/kg primijenjena je u roku od pet minuta nakon indukcije anestezije. Udio ispitanika koji su doživjeli barem jednu epizodu povraćanja tokom 24-satnog perioda procjenjivanja (ITT) bio je veći kod pacijenata koji su primili placebo nego oni koji su primili ondansetron (28% prema 11%, p < 0,0001).

Četiri dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije provedene su na 1.469 muške djece i ženske djece (od 2 do 12 godina starosti) podvrgnutih opštoj anesteziji. Pacijenti su randomizovani tako da su primili ili pojedinačne intravenozne doze ondansetrona (0,1 mg/kg za pedijatrijske pacijente tjelesne težine 40 kg ili manje, 4 mg za liječenje pedijatrijskih pacijenata tjelesne težine veće od 40 kg, broj pacijenata = 735) ili placebo (broj pacijenata = 734). Ispitivani lijek je bio primijenjen tokom najmanje 30 sekundi, neposredno prije ili nakon indukcije anestezije. Ondansetron je bio znatno efikasniji od placeba u prevenciji mučnine i

povraćanja. Rezultati ovih ispitivanja prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Prevencija i liječenje PONV kod pedijatrijskih pacijenata - odgovor liječenja tokom 24 sata

Ispitivanje	Ishod	Ondansetron %	Placebo %	p-vrijednost
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Bez mučnine	64	51	0,004
S3GT11	Bez povraćanja	60	47	0,004

CR = nema epizode povraćanja, spasavanje ili povlačenje.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene, ondansetron se pasivno i potpuno apsorbira iz probavnog trakta, i metabolizuje se prvim prolazom kroz jetru. Najveće koncentracije oko 30 ng/ml postižu se oko 1,5 sata nakon doze 8 mg. Pri dozama većim od 8 mg povećanje sistemske izloženosti na ondansetron sa dozom je veće od proporcionalnog; ovo se može odraziti na neko smanjenje metabolizma prvog prolaza sa višim oralnim dozama. Srednja bioraspoloživost kod zdravih muških ispitanika, nakon oralne primjene jedne tablete od 8 mg je oko 55% do 60%. U prisustvu hrane bioraspoloživost je nakon oralne primjene nešto poboljšana, ali nema uticaja od antacida. Ispitivanja kod zdravih starijih dobrovoljaca pokazala su blago, ali klinički beznačajno povećanje povezano sa uzrastom u oralnoj bioraspoloživost (65%) i u poluživotu ondansetrona (pet sati). Razlike između polova prikazane su u dispoziciji ondansetrona, tako da je kod žena bio veći stepen i opseg apsorpcije nakon oralne doze, te smanjen sistemski klirens i volumen distribucije (prilagođeno za težinu).

Raspored ondansetrona nakon oralnog, intramuskularnog i intravenoznog doziranja je sličan sa krajnjim poluživotom od oko tri sata i ustaljenim volumenom distribucije od oko 140 l. Ekvivalentna sistemska izloženost je postignuta nakon intramuskularne i intravenozne primjene ondansetrona. Intravenozna infuzija od 4 mg ondansetrona primijenjena više od pet minuta dala je rezultate u maksimalnim koncentracijama od oko 65 ng/ml. Nakon intramuskularne primjene ondansetrona, maksimalne koncentracije od oko 25 ng/ml mogu se postići u roku od deset minuta od ubrizgavanja.

Ondansetron nije jako vezan za proteine (70% do 76%). Ondansetron se eliminiše iz sistemske cirkulacije pretežno hepatalnim metabolizmom pomoću više enzimskih puteva. Manje od 5% apsorbirane doze izlučuje se nepromijenjeno u urin. Nedostatak enzima CYP2D6 (polimorfizam-debrisočin) ne utiče na farmakokinetiku ondansetrona. Farmakokinetička svojstva ondansetrona su nepromijenjena tokom ponovljenog doziranja.

Posebne grupe pacijenata

Pol

Polne razlike su pokazane u dispoziciji ondansetrona, pri čemu su žene imale veću brzinu i stepen apsorpcije nakon oralne doze i smanjenog sistemskog klirensa i volumen distribucije (prilagođene za težinu).

Djeca i adolescenti (od mjesec dana do 17 godina)

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od mjesec dana do četiri mjeseca (n = 19) koji su imali hiruršku intervenciju, normalizovanje klirensa na bazi težine bio je oko 30% sporiji nego kod pacijenata uzrasta od pet mjeseci do 24 mjeseca (n = 22), ali uporediv sa pacijentima uzrasta od tri godine do 12 godina. U populaciji pacijenata uzrasta od mjesec dana do četiri mjeseca bio je prijavljen poluživot prosječnih 6,7 sati u poređenju sa 2,9 sati za pacijente uzrasta od pet mjeseci do 24 mjeseca i uzrasta od tri mjeseca do 12 godina. Razlike u farmakokinetičkim parametarima u populaciji pacijenata uzrasta od mjesec dana do četiri mjeseci može se djelimično objasniti sa visokim procentom ukupne tjelesne vode kod novorođenčadi i dojenčadi i većeg volumena distribucije za lijekove rastvorljive u vodi poput ondansetrona.

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od tri godine do 12 godina koji su bili na elektivnom hirurškom zahvatu pod opštom anestezijom, apsolutne vrijednosti za klirens i volumen raspodjele ondansetrona su smanjene u poređenju sa vrijednostima kod odraslih pacijenata. Oba parametra povećavaju se linearno sa težinom i kod pacijenata uzrasta od 12 godina, vrijednosti se približavaju onima kod mlađih odraslih

osoba. Kada se vrijednosti klirensa i volumena distribucije normalizuju sa tjelesnom težinom, vrijednosti za ove parametre su slične između različitih uzrasnih grupa. Doziranje bazirano na težini kompenzuje uzrasne promjene, te je efikasno u normalizaciji sistemske izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata.

Farmakokinetička analiza provedena je na 428 ispitanika (pacijenti sa karcinomom, hirurški pacijenti i zdravi dobrovoljci) uzrasta od mjesec dana do 44 godine nakon intravenozne primjene ondansetrona. Na osnovu ove analize, sistemska izloženost (AUC) ondansetrona nakon oralnog ili intravenoznog doziranja kod djece i adolescenata je uporediva sa odraslima, uz izuzetak djece uzrasta od mjesec dana do četiri mjeseca. Volumen je bio povezan sa uzrastom, a bio je niži kod odraslih nego kod dojenčadi i djece. Klirens je povezan sa težinom, ali ne sa uzrastom, uz izuzetak djece uzrasta od mjesec dana do četiri mjeseca. Teško je zaključiti da li postoji dodatno smanjenje klirensa povezano sa uzrastom kod dojenčadi uzrasta od mjesec dana do četiri mjeseca ili je jednostavno svojstvena varijabilnost zbog malog broja ispitanika uključenih u ovoj uzrasnoj grupi. Budući da pacijenti mlađi od šest mjeseci dobijaju samo jednu dozu u PONV, smanjeni klirens vjerovatno neće biti klinički relevantan.

Stariji pacijenti

U ranoj fazi I ispitivanja na zdravim starijim dobrovoljcima primjećeno je neznatno smanjenje klirensa koje je u vezi sa starosti, kao i povećanje poluvremena eliminacije ondansetrona. Međutim, šira varijabilnost među ispitanicima rezultovala je značajnim odstupanjima u farmakokinetičkim parametrima između mladih (< 65 godina starosti) i starijih ispitanika (≥ 65 godina), a nisu primjećene nikakve ukupne razlike u bezbjednosti ili efikasnosti između mladih i starijih pacijenata oboljelih od kancera sa mučninom i povraćanjem izazvanim hemoterapijom, a koji su bili uključeni u kliničko ispitivanje radi podrške različitim preporukama za doziranje kod starijih.

Na osnovu nedavnog istraživanja odnosa ondansetron koncentracija u plazmi i odnosa izloženosti lijeku i odgovora na lijek, predviđen je veći efekat na QTcF interval kod pacijenata starijih od 75 godina u poređenju sa mlađim odraslim osobama. Specifične informacije o doziranju daju se pacijentima starijim od 65 godina i starijim od 75 godina radi intravenskog doziranja.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15 ml/min do 60 ml/min), i sistemski klirens i volumen distribucije su smanjeni nakon intravenozne primjene ondansetrona, a posljedica toga je blagi, ali klinički neznatan porast poluživota eliminacije (5,4 sati). Ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega koji zahtijevaju redovno hemodijalizu (ispitivano između dijaliza) pokazala je da je farmakokinetika ondansetrona u suštini nepromijenjena nakon intravenozne primjene.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Specifična ispitivanja kod starijih pacijenata ili pacijenata sa oštećenjem bubrega su ograničena na intravenoznu i oralnu primjenu.

Oštećenje jetre

Nakon oralne, intravenozne ili intramuskularne doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, sistemski klirens ondansetrona značajno je smanjen zbog prolongiranog poluživota eliminacije (15 sati do 32 sata) i oralna bioraspoloživost približava se 100% vrijednosti zbog smanjenja presistemskeg metabolizma.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama bezbjednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti ili toksičnost na reprodukciju nisu pokazali opasnosti po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna;

Laktoza, monohidrat;
Skrob, preželatinizovani;
Magnezijum-stearat;
Film obloga: opadraj, žuti (hipromeloza, polietilenglikol, titan-dioksid, gvožđe-oksidi, žuti E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister, koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 10 film tableta (1 blister), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Zytron, film tableta, 10 x 4 mg: 04-07.3-2-7209/23 od 03.06.2024.
Zytron, film tableta, 10 x 8 mg: 04-07.3-2-7210/23 od 03.06.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

03.06.2024.