

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVG LIJEKA

OMETIC

4 mg, film tablete 4 mg

8 mg, film tablete 8 mg

ondansetron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

OMETIC® 4 mg

Svaka tableta sadrži 4 mg ondansetrona, u obliku ondansetron hidrohlorid dihidrata, kao aktivnu supstancu.

OMETIC® 8 mg

Svaka tableta sadrži 8 mg ondansetrona, u obliku ondansetron hidrohlorid dihidrata, kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Ondansetron je indiciran za

- liječenje mučnine i povraćanja izazvanih citotoksičnom hemoterapijom i radioterapijom
- profuzna povraćanja druge etiologije
- liječenje postoperativne mučnine i povraćanja.

4.2. Doziranje i način primjene

Emetogena hemoterapija i radioterapija

Ondansetron se primjenjuje u dozi od 8 mg 1-2 sata prije tretmana, te 8 mg 12 sati kasnije.

Da bi se izbjegla pojava odgođene ili produžene emeze, odnosno mučnine ili povraćanja nakon prva 24 sata, potrebno je nastaviti primjenu ondansetrona u dozi od 8 mg dva puta na dan tokom 5 dana nakon ciklusa hemoterapije i radioterapije. Preporučena doza za oralnu primjenu je 8 mg dva puta dnevno.

Djeca

Peroralno liječenje može započeti nakon 12 sati od ciklusa hemoterapije ili radioterapije u dozi od 4 mg ondansetrona te nastaviti u dozi od 4 mg dva puta na dan tokom 5 dana. Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Stariji

Ondansetron dobro podnose i bolesnici koji su stariji od 65 godina. U liječenju ove populacije nije potrebno prilagođavati dozu, učestalost ili način primjene ondansetrona.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu, učestalost ili način primjene ondansetrona.

Bolesnici sa oštećenjem jetre

U bolesnika sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre izlučivanje ondansetrona znatno je smanjeno, a poluživot u serumu znatno produžen. U liječenju takvih bolesnika potrebno je paziti da se ne prekorači ukupna dnevna doza od 8 mg.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Odrasli

Za prevenciju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja ondansetron se može primjeniti oralnim, i.v. ili i.m. putem.

Peroralna primjena ondansetrona: preporučuje se primjena pojedinačne doze od 16 mg jedan sat prije anestezije. Alternativno se može dati 8 mg 8 mg jedan sat prije anestezije, te poslije još dvije dodatne doze od 8 mg u razmacima od 8 sati.

Nisu provedena ispitivanja o peroralnoj primjeni ondansetrona u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja, u ovom slučaju se preporučuje primjena intravenjskih, injekcionih oblika ondansetrona.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindicirana je upotreba OMETIC® film tableta u kombinaciji sa apomorfinom.

Prilikom istovremene primjene zabilježena je pojava izražene hipotenzije i gubitka svijesti. Preosjetljivost na neku od komponenti koja ulazi u sastav lijeka.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Reakcije preosjetljivosti su zabilježene u bolesnika sa od prije poznatom preosjetljivošću na druge antagoniste 5HT₃ receptora. Posebnu pažnju treba posvetiti respiratornim poremećajima koji su preteče reakcija preosjetljivosti.

Rijetko i pretežno pri intravenskoj primjeni ondansetrona zabilježene su prolazne promjene EKG-a, uključujući produženje QT intervala, koje je dozno ovisno. OMETIC® treba izbjegavati kod bolesnika sa kongenitalnim sindromom dugog QT intervala.

Zabilježeni su i slučajevi Torsade de Pointes kod pacijenata koji su koristili ondansetron, tokom postmarketinškog praćenja lijeka.

Potreban je oprez kod bolesnika koji se liječe sa antiaritmikima ili beta-adrenergičkim blokatorima, kod bolesnika sa značajnim poremećajem elektrolita, te kod pacijenata sa dijagnozama kongestivnog srčanog zatajenja i bradiaritmije, zbog mogućnosti produženja QT intervala.

Ukoliko je kod pacijenta narušena ravnoteža elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija) potrebno je sprovesti potrebne mjere ponovnog uspostavljanja ravnoteže, prije primjene ondansetrona.

Obzirom da ondansetron produžuje vrijeme prolaza sadržaja kroz debelo crijevo, potrebna je liječnička kontrola bolesnika sa znakovima subakutne intestinalne opstrukcije.

Pacijente koji su bili podvrgnuti adenotonzilarnoj operaciji potrebno je redovno pratiti davanje lijekova za prevenciju mučnine i povraćanja može zamaskirati okultno krvarenje.

Djeca

Djeci koja koriste ondansetron sa hepatotoksičnim hemoterapeutskim agensima treba pažljivo pratiti smanjene vrijednosti jetrenih funkcija.

Kada se doza izračunata na osnovu tjelesne mase (mg/kg) i administrira u tri doze u četverosatnim intervalima, maksimalna dnevna doza će biti veća od pojedinačne doze od 5 mg/kg uz jednu „per os“ dozu nakon toga. Komparativna efikasnost ta dva različita doziranja nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima.

Pacijentima sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoza ne bi se trebalo davati ondansetron.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Nema podataka o tome da li ondansetron inducira ili inhibira metabolizam drugih lijekova s kojima se istovremeno primjenjuje. Posebna ispitivanja su pokazala da nema interakcija ondansetrona sa alkoholom, furosemidom, propofolom, lidokainom, morfinom, tramadolom ili alfentanilom.

U bolesnika liječenih snažnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) povećava se oralno izlučivanje ondansetrona, dok se koncentracija ondansetrona u krvi smanjuje. Ondansetron se metabolizira u jetri putem enzimatskih sistema citohroma CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6.

Primjena ondansetrona u kombinaciji sa tramadolom može smanjiti analgetički učinak tramadola. Istovremena upotreba ondansetrona sa kardiotskičnim lijekovima (npr. antraciklini) može se povećati rizik od aritmije.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost primjene ondansetrona u trudnoći, te se stoga za vrijeme trudnoće njegova primjena ne preporučuje.

U studijama koje su rađene na životinjama otkriveno je prisustvo ondansetrona u majčinom mlijeku, pa se obzirom na to ne preporučuje dojenje majkama koje se liječe ondansetronom.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Ondansetron je lijek čije djelovanje nema uticaja na psihofizičke sposobnosti. Osobe koje se liječe ondansetronom mogu istovremeno upravljati motornim vozilima ili obavljati rad na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

vrlo često	$\geq 1/10$	($\geq 10\%$);
često	$\geq 1/100$ i $\leq 1/10$	($\geq 1\%$ i $\leq 10\%$);
manje često	$\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$	($\geq 0,1\%$ i $\leq 1\%$);
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1000$	($\geq 0,01\%$ i $\leq 0,1\%$);
vrlo rijetko	$\leq 1/10\ 000$	($\leq 0,01\%$) i nepoznata učestalost

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: trenutne reakcije preosjetljivosti, ponekad ozbiljne, uključujući reakcije anafilaksije.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: glavobolja.

Manje često: konvulzije, poremećaji pokreta (ponekad uključujući i nevoljne pokrete), bez konačnih dokaza o trajnim kliničkim posledicama.

Rijetko: vrtoglavica tokom intravenske primjene, koja se u većini slučajeva može spriječiti ili riješiti produženjem trajanja infuzije.

Poremećaji oka

Rijetko: prolazne pojave promjene vida (npr. zamućenje vida) tokom intravenske primjene.
Vrlo rijetko: prolazna sljepoća, pretežno tokom intravenske primjene.

Većina slučajeva sljepoće spontano se povukla tokom 20 minuta. Većina bolesnika primala je hemoterapiju koja je uključivala cisplatin. Za neke slučajeve prolazne sljepoće prijavljeno je ishodište u kori mozga.

Srčani poremećaji

Manje često: aritmije, bol u prsima sa depresijom ST segmenta ili bez nje, sporiji ritam rada srca (bradikardija).

Krvotok

Često: crvenilo i osjećaj vrućine.

Manje često: nizak pritisak (hipotenzija).

Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsta

Manje često: štucanje.

Poremećaji probavnog sistema

Često: zatvor.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: prolazni porast jetrenih enzima, bez klinički uočljivih simptoma. Ove reakcije su često zabilježene u pacijenata koji su primali hemoterapiju sa cisplatinom.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: lokalne reakcije na mjestu primjene intravenske injekcije.

4.9. Predoziranje

U prijavljenim slučajevima predoziranja zabilježeni su poremećaji vida, teški zatvor, pad krvnog pritiska i vazovagalne epizode sa prolaznim AV blokom II stepena. U svim slučajevima reakcije su se potpuno povukle.

Ne postoji specifični antidot za ondansetron, te se stoga, ukoliko se sumnja na predoziranje, treba primijeniti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: antiemetici, lijekovi za suzbijanje mučnine, antagonisti (5HT₃) serotonina

ATC: A04AA01

Mehanizam djelovanja ondansetrona u kontroli mučnine i povraćanja nije potpuno poznat. Različiti sastojci hemoterapije i radioterapija mogu uzrokovati otpuštanje serotonina (5HT) u tankom crijevu, koji može inducirati refleks povraćanja aktivirajući vagusna aferentna vlakna putem 5HT₃ receptora. Ondansetron sprečava indukciju tog refleksa. Aktivacija vagusnih aferentnih vlakana može takođe uzrokovati otpuštanje serotonina u području *areae postremae*, smještene na dnu četvrte moždane komore, čime se takođe može isprovocirati povraćanje centralnim mehanizmom. Stoga se uticaj ondansetrona na kontrolu mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom hemoterapijom i radioterapijom, može objasniti antagonizmom 5HT₃ receptora na neuronima perifernog i centralnog nervnog sistema.

Mehanizam djelovanja u reakciji poslijeoperacijske mučnine i povraćanja nije poznat, ali vrlo je vjerojatno sličan onom koji uzrokuje mučninu i povraćanje kao posljedicu hemoterapije i radioterapije. Ondansetron ne mijenja koncentraciju prolaktina u plazmi.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Nakon peroralne primjene, ondansetron se pasivno i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a podliježe prvom prolazu kroz jetru. Najviša koncentracija u plazmi od oko 30 ng/ml je dostignuta približno 1,5 sat nakon 8 mg doze.

Srednja bioraspoloživost u zdravih muških ispitanika nakon oralne primjene od 8 mg je oko 55 do 60%.

Prisustvo hrane blago poboljšava bioraspoloživost nakon peroralne primjene

Studije u zdravih starijih dobrovoljaca pokazale su manje, klinički beznačajne, promjene bioraspoloživosti (65%) i poluživota (5 sati) ondansetrona, povezane sa starosnom dobi ispitanika.

U ženskih osoba nakon oralne doze stopa i stepen apsorpcije su veći dok je volumen raspodjele reduciran.

Bioraspoloživost ondansetrona kod odraslih nakon oralne, intramuskularne ili intravenske primjene je slična: prosječno poluvrijeme je oko 3 sata sa volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od oko 140 l.

Ondansetron se ne veže jako za proteine (70-76%). Manje od 5% apsorbirane doze se izlučuje nepromijenjeno u urinu. Odsutnost enzima CYP2D6 nema uticaja na farmakokinetiku ondansetrona. Farmakokinetičke osobine ondansetrona ostaju nepromijenjene ponovnom primjenom.

Eliminira se primarno metabolizmom u jetri u kojem učestvuje nekoliko enzimskih sistema. Daljna eliminacija je putem bubrega. U pacijenata sa blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom snižen klirens i Vd ondansetrona rezultira blagim porastom njegovog poluživota.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 mjeseca do 17 godina)

Razlika u farmakokinetičkim parametrima u bolesnika starosne dobi od 1 do 4 mjeseca, dijelom se može objasniti većim postotkom ukupne tjelesne vode u novorođenčadi i dojenčadi, te veći volumen distribucije za vodotopljive lijekove kao što su ondansetron.

Kod djece u dobi od 3 do 12 godina vrijednost klirensa i volumena distribucije ondansetrona niže su u odnosu na vrijednost kod odraslih. Ovi parametri, međutim, pokazuju linearan porast vrijednosti u odnosu na tjelesnu masu, pa pacijenti dobi 12 godina imaju približne vrijednosti klirensa i volumena distribucije vrijednostima koje imaju mlađe odrasle osobe.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega

Klirens i volumen raspodjele ondansetrona kod ove grupe pacijenata su smanjeni, a kao posljedica toga poluživot eliminacije je blago povišen, što međutim, nema klinički značaj.

Bolesnici sa oštećenjem jetre

Nakon oralne primjene ondansetrona u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, sistemski klirens značajno je smanjen sa produženim poluživotom eliminacije (15 do 32 h) a oralna bioraspoloživost se približava 100% zbog smanjenog predsistemskog metabolizma.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja su pokazala da ondansetron ima potencijal da utiče na srčanu repolarizaciju putem blokade kalijevih kanala u klinički značajnim koncentracijama. Studije su rađene na kloniranim ljudskim srčanim jonskim kanalima, kao i na dobrovoljcima gdje je zabilježeno produženje QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat,
- mikrokristalna celuloza,
- preželatinizirani škrob,
- magnezij stearat

FILM: Opadry II žuti, prečišćena voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

OMETIC® film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 10 film tableta od 4 mg ondansetrona u blister pakovanju (1 blister x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 10 film tableta od 8 mg ondansetrona u blister pakovanju (1 blister x 10 tableta)

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. Proizvođač

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.
Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.
Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.
Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet

Film tablete, 10 x 4 mg 04-07.1-4934/11 datum: 15.05.2013

Film tablete, 10 x 8 mg 04-07.1-4933/11 datum: 15.05.2013