

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ondansetron PEYTON, 4 mg/2 mL, rastvor za injekciju

INN: Ondansetron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 2 mg ondansetrona u obliku ondansetron-hidrohlorid, dihidrata.

Jedna staklena ampula od 2 mL rastvora za injekciju sadrži 4 mg ondansetrona u obliku ondansetron-hidrohlorid, dihidrata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedan mL rastvora sadrži 3,6 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar i bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Lek Ondansetron PEYTON je indikovano u terapiji mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom hemioterapijom i radioterapijom. Lek Ondansetron PEYTON je indikovano za prevenciju i terapiju postoperativne mučnine i povraćanja (PONV-eng. *Post-operative nausea and vomiting*).

Pedijatrijska populacija

Lek Ondansetron PEYTON je indikovano u terapiji mučnine i povraćanja uzrokovanih hemioterapijom (CINV-eng. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) kod dece uzrasta ≥ 6 meseci, i za prevenciju i terapiju postoperativne mučnine i povraćanja kod dece uzrasta ≥ 1 mesec.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Mučnina i povraćanje izazvani hemioterapijom i radioterapijom:

Odrasli:

Emetogeni potencijal terapije malignih neoplazmi varira u odnosu na primenjene doze i kombinacije terapijskih shema hemioterapije i radioterapije. Način primene i doza leka Ondansetron PEYTON treba da budu fleksibilni unutar preporučene doze od 8 mg do 32 mg dnevno, a treba ih odabrati na sledeći način:

Emetogena hemioterapija i radioterapija:

Lek Ondansetron PEYTON se može primeniti rektalno*, oralno (tablete ili sirup*), intravenski ili intramuskularno. Kod većine pacijenata koji primaju ematogenu hemioterapiju ili radioterapiju, lek Ondansetron PEYTON u dozi od 8 mg treba primeniti kao sporu intravensku injekciju (u trajanju od

najmanje 30 sekundi) ili intramuskularnu injekciju, neposredno pre terapije, nakon čega sledi primena 8 mg oralno na 12 sati.

Kako bi se izbegla pojava odloženog ili produženog povraćanja nakon prva 24 sata, potrebno je nastaviti primenu ondansetrona oralnim ili rektalnim putem*, tokom 5 dana nakon ciklusa terapije.

Visoko emetogena hemioterapija:

Kod pacijenata koji primaju visoko emetogenu hemioterapiju, (npr. cisplatin u velikim dozama) ondansetron se može primeniti oralno, rektalno*, intravenski ili intramuskularno.

Ondansetron je pokazao jednaku efikasnost u sledećim režimima doziranja datim tokom prvih 24 sata hemoterapije:

- Pojedinačna doza ondansetrona se može primeniti u dozi od 8 mg u vidu spore intravenske (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili intramuskularne injekcije neposredno pre hemioterapije.
- Doza od 8 mg u vidu spore intravenske injekcije (tokom ne manje od 30 sekundi) ili intramuskularne injekcije, neposredno pre hemioterapije, nakon koje slede dve dodatne intravenske injekcije (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili intramuskularne doze od 8 mg, u razmaku od četiri sata, ili se primenjuje kontinuirana infuzija u dozi od 1 mg/sat u trajanju do 24 sata.
- Maksimalna pojedinačna intravenska doza od 16 mg, razblažena u 50-100 mL fiziološkog rastvora ili nekog drugog kompatibilnog infuzionog rastvora (videti odeljak 6.6) i primenjena u obliku infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta neposredno pre hemioterapije. Nakon početne doze ondansetrona mogu slediti dve dodatne intravenske doze od 8 mg (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili intramuskularne doze od 8 mg u razmaku od 4 sata.

Ne sme se primenjivati pojedinačna doza veća od 16 mg, zbog rizika od pojave dozno zavisne prolongacije QT interval (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Izbor režima doziranja zavisi od stepena težine očekivanog emetogenog odgovora na hemioterapiju.

Efikasnost ondansetrona kod pacijenata koji primaju visoko emetogenu hemioterapiju može biti pojačana primenom jednokratne, intravenske doze deksametazon natrijum fosfata od 20 mg pre hemioterapije.

Kako bi se izbegla pojava odloženog ili produženog povraćanja nakon prva 24 sata, potrebno je nastaviti primenu ondansetrona oralnim ili rektalnim putem*, tokom 5 dana nakon ciklusa terapije.

* Supozitorije i sirup ondansetrona nisu registrovani u Republici Srbiji.

Pedijatrijska populacija:

Mučnina i povraćanje izazvani hemioterapijom kod dece uzrasta ≥ 6 meseci do 17 godina

Doze ondansetrona za CINV mogu da se izračunaju na osnovu telesne površine (BSA – eng. *Body Surface Area*) ili telesne mase, kao što je prikazano u tekstu napred. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, ondansetron je primenjen intravenskom infuzijom, razblažen u 25mL do 50 mL fiziološkog rastvora ili drugog kompatibilnog intravenskog rastvora i primenjen u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ukupne dnevne doze izračunate na osnovu telesne mase su veće u poređenju sa ukupnim dnevnim dozama izračunatim preko telesne površine (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Ondansetron PEYTON, rastvor za injekcije, potrebno je razblažiti u 5% rastvoru dekstroze ili 0,9% fiziološkom rastvoru ili nekom drugom kompatibilnom infuzionom rastvoru (videti odeljak 6.6) i primeniti u obliku intravenske infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta.

Nema podataka iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja o primeni ondansetrona u prevenciji odloženog ili produženog povraćanja i mučnine izazvanih hemioterapijom. Nema podataka iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja o primeni ondansetrona protiv mučnine i povraćanja izazvanih radioterapijom kod dece.

Doziranje prema telesnoj površini

Lek Ondansetron PEYTON treba primeniti neposredno pre hemioterapije u obliku pojedinačne intravenske doze od 5 mg/m².

Pojedinačna intravenska doza ne sme biti veća od 8 mg.

Posle 12 sati se može početi sa oralnom primenom ondansetrona, i može nastaviti u trajanju do 5 dana (Tabela 1).

Ukupna doza tokom 24 sata (primenjena u podeljenim dozama) ne sme biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tabela 1: Doziranje na osnovu površine tela kod hemioterapije (uzrasta od 6 meseci do 17 godina)

Telesna površina	Dan 1(a,b)	Dani 2 – 6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirupa* nakon 12 sati	2 mg sirupa* svakih 12 sati
≥ 0,6 m ² i ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sirupa* ili tableta nakon 12 sati	4 mg sirupa* ili tableta svakih 12 sati
≥ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. ili 8 mg i.v. plus 8 mg sirupa* ili tableta nakon 12 sati	8 mg sirupa* ili tableta svakih 12 sati

^a doza primenjena intravenski ne sme biti veća od 8 mg

^b ukupna dnevna doza (primenjena u podeljenim dozama) ne sme biti veća od dnevne doze za odrasle od 32 mg

*Ondansetron sirup nije registrovan u Republici Srbiji

Doziranje prema telesnoj masi

Ukupne dnevne doze izračunate prema telesnoj masi su veće u poređenju sa ukupnim dnevnim dozama izračunatim prema telesnoj površini (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Ondansetron PEYTON treba primeniti neposredno pre hemioterapije u obliku pojedinačne intravenske doze od 0,15 mg/kg. Pojedinačna intravenska doza ne sme da bude veća od 8 mg. Sledeće dve intravenske doze se mogu primeniti u četvoročasovnim intervalima.

Oralna primena može započeti 12 sati nakon intravenske primene ondansetrona i može trajati do ukupno 5 dana (Tabela 2). Ukupna doza tokom 24 sata (primenjena u podeljenim dozama) ne sme biti veća od ukupne dnevne doze za odrasle od 32 mg.

Tabela 2: Doziranje na osnovu telesne mase kod hemioterapije (uzrasta od 6 meseci do 17 godina)

Telesna masa	Dan 1 (a, b)	Dani 2 – 6 ^(b)
≤ 10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	2 mg sirupa* svakih 12 sati
> 10 kg	Do 3 doze od 0,15 mg/kg i.v. svaka 4 sata	4 mg sirupa* ili tableta svakih 12 sati

^a doza primenjena intravenski ne sme biti veća od 8 mg

^b ukupna doza tokom 24h ne sme biti veća od dnevne doze za odrasle od 32 mg

*Ondansetron sirup nije registrovan u Republici Srbiji

Starije osobe:

Kod pacijenata starosti od 65 do 74 godine, može se primeniti režim doziranja za odrasle. Sve intravenske doze potrebno je razblažiti sa 50-100 mL fiziološkog rastvora ili nekog drugog kompatibilnog rastvora za infuziju (videti odeljak 6.6) i primeniti u vidu infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta.

Kod pacijenata starosti od 75 godina ili starijih, doza ne sme da bude veća od početne intravenske doze od 8 mg ondansetrona. Sve intravenske doze potrebno je razblažiti sa 50-100 mL fiziološkog rastvora ili nekog drugog kompatibilnog rastvora za infuziju (videti odeljak 6.6) i primeniti u vidu infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta. Nakon inicijalne doze od 8 mg mogu slediti dve dodatne intravenske doze od 8 mg, primenjene u obliku intravenske infuzije u trajanju od najmanje 15 minuta i primenjene u razmaku od najmanje 4 sata (videti odeljak 5.2)

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega:

Nije potrebna promena dnevne doze, učestalosti doziranja niti načina primene ondansetrona.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

Klirens ondansetrona se značajno smanjuje, a poluvreme eliminacije u serumu značajno produžava, kod osoba sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod takvih pacijenata ukupna dnevna doza ne treba da bude veća od 8 mg i stoga se preporučuje parenteralna ili oralna primena.

Pacijenti sa usporenim metabolizmom sparteina/debrisokvina:

Poluvreme eliminacije ondansetrona se ne menja kod pacijenata sa usporenim metabolizmom sparteina i debrisokvina. Posledično, primena ponovljenih doza kod ovih pacijenata neće dovesti do promene u izloženosti leka, u odnosu na opštu populaciju. Nije potrebno podešavanje dnevnih doza ili učestalosti doziranja.

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV):

Odrasli:

Za prevenciju PONV: Ondansetron se može primeniti oralno ili putem intravenske ili intramuskularne injekcije. Ondansetron se može primeniti kao pojedinačna doza od 4 mg, u obliku intramuskularne injekcije ili spore intravenske injekcije prilikom uvođenja u anesteziju.

Lečenje utvrđene postoperativne mučnine i povraćanja (PONV): Preporučuje se primanje pojedinačne doze od 4 mg putem intramuskularne ili spore intravenske injekcije.

Pedijatrijska populacija:

Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV) kod dece i adolescenata (uzrasta od 1 meseca do 17 godina)

Za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja kod pedijatrijske populacije koja se podvrgava hirurškom zahvatu u opštoj anesteziji, ondansetron se može primeniti u obliku spore intravenske injekcije (u trajanju od najmanje 30 sekundi) u pojedinačnoj dozi od 0,1 mg/kg do maksimalne doze od 4 mg, pre, u toku ili posle uvođenja u anesteziju.

Za lečenje utvrđene postoperativne mučnine i povraćanja kod pedijatrijske populacije koja se podvrgava hirurškom zahvatu u opštoj anesteziji, ondansetron se može primeniti u obliku spore intravenske injekcije (u trajanju od najmanje 30 sekundi) u pojedinačnoj dozi od 0,1 mg/kg do maksimalne doze od 4 mg.

Nema podataka o primeni ondansetrona u lečenju postoperativne mučnine i povraćanja kod dece mlađe od dve godine.

Starije osobe:

Iskustvo sa primenom ondansetrona u prevenciji i lečenju postoperativne mučnine i povraćanja kod starijih pacijenata je ograničeno. Ipak, pacijenti stariji od 65 godina, koji primaju hemioterapiju dobro podnose ondansetron.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega:

Nije potrebna promena dnevne doze, učestalosti doziranja ili načina primene ondansetrona.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, klirens ondansetrona je značajno smanjen, a poluvreme eliminacije u serumu značajno produženo. Kod takvih pacijenata se ne sme prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg, pa se stoga preporučuje parenteralna ili oralna primena.

Pacijenti sa usporenim metabolizmom sparteina/debrisokvina:

Poluvreme eliminacije ondansetrona se ne menja kod pacijenata sa usporenim metabolizmom sparteina i debrisokvina. Posledično, primena ponavljenih doza kod ovih pacijenata neće dovesti do promene u izloženosti leku u odnosu na opštu populaciju. Nije potrebno podešavanje dnevnih doza ili učestalosti doziranja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena upotreba sa apomorfinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prijavljene su reakcije preosetljivosti pri primeni ondansetrona kod pacijenata kod kojih se već javila preosetljivost na druge selektivne antagoniste 5HT₃ - receptora.

Respiratorne događaje je potrebno lečiti simptomatski, a lekari ih moraju posebno pratiti kao prekursore reakcija preosetljivosti.

Ondansetron dovodi do dozno-zavisnog produženja QT intervala (videti odeljak 5.1). Dodatno, u postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi *Torsade de Pointes* kod pacijenata koji su upotrebljavali ondansetron. Primenu ondansetrona treba izbegavati kod pacijenata sa urođenim sindromom produženog QT intervala. Potreban je oprez kada se ondansetron primenjuje kod pacijenata koji imaju ili mogu da razviju produženje QT intervala, uključujući i pacijente sa poremećajem elektrolita, pacijente sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, pacijente sa bradiaritmijama ili pacijente koji upotrebljavaju druge lekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala ili lekove koji mogu dovesti do poremećaja elektrolita.

Prijavljeni su slučajevi ishemije miokarda kod pacijenata lečenih ondansetronom. Kod nekih pacijenata, posebno u slučaju intravenske primene leka, simptomi su se pojavili odmah nakon primene ondansetrona. Potrebno je upozoriti pacijente na znakove i simptome ishemije miokarda.

Hipokalemija i hipomagnezijemija se moraju korigovati pre primene 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 serotonergičkim lekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)) (videti Odeljak 4.5). Ako je istovremena terapija ondansetronom i drugim serotonergičkim lekovima klinički opravdana, preporučuje se odgovarajuća opservacija pacijenata.

Poznato je da ondansetron usporava peristaltiku debelog creva pa pacijenti sa znakovima subakutne intestinalne opstrukcije treba pažljivo pratiti posle primene leka.

Primena ondansetrona kod pacijenata koji su imali adenotonzilarnu operaciju, radi prevencije mučnine i povraćanja, može maskirati okultno krvarenje. Stoga, ove pacijente treba pažljivo pratiti posle primene ondansetrona.

Pedijatrijska populacija:

Pedijatrijsku populaciju koja prima ondansetron sa hepatotoksičnim hemioterapeuticima treba pažljivo pratiti zbog mogućeg oštećenja funkcije jetre.

Mučnina i povraćanje izazvani hemioterapijom:

Kada se doza računa prema telesnoj masi mg/kg i tri doze se upotrebljavaju u 4-časovnim intervalima, ukupna dnevna doza će biti veća nego ako se primeni jedna pojedinačna doza od 5 mg/m² koja je praćena primenom oralne doze. U kliničkim istraživanjima nije ispitivana uporedna efikasnost ova dva režima doziranja. Unakrsno uporedno ispitivanje ukazuje na sličnu efikasnost oba režima (videti odeljak 5.1).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Ondansetron PEYTON sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) po dozi od 2-6 mL, odnosno esencijalnog „slobodnog natrijuma“. Kada je doza veća od 6 mL ne može se smatrati „bez natrijuma“ i to treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na ishrani sa kontrolisanim unosom natrijuma. Maksimalna dnevna doza (16 mL) ovog leka sadrži 56 mg natrijuma. To je ekvivalentno približno 2,3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma u ishrani za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne postoje dokazi da ondansetron indukuje ili inhibira metabolizam lekova koji se istovremeno primenjuju sa njim. Specifična ispitivanja su pokazala da nema interakcija prilikom istovremene primene ondansetrona i alkohola, temazepam, furosevida, alfentanila, tramadola, morfina, lidokaina, tiopental ili propofola.

Ondansetron se metaboliše putem većeg broja mikrozomalnih enzima jetre, citohroma P450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Zbog velikog broja metaboličkih enzima koji su sposobni da metabolišu ondansetron, inhibicija ili smanjena aktivnost jednog enzima (npr. genetski nedostatak CYP2D6) može biti kompenzovana aktivnošću drugih enzima koji metabolišu ondansetron, i to rezultuje malom ili neznatnom promenom ukupnog klirensa ondansetrona ili zahteva u pogledu korekcija doze.

Potreban je oprez prilikom istovremene primene ondansetrona i lekova koji produžavaju QT interval i/ili dovode do poremećaja elektrolita (videti odeljak 4.4).

Primena ondansetrona sa lekovima koji produžavaju QT interval može da rezultira dodatnim produžetkom QT intervala. Istovremena primena ondansetrona sa kardiotoksičnim lekovima (na primer, antraciklini (kao što su doksorubicin, daunorubicin) ili trastuzumab), antibioticima (kao što je eritromicin), antimikoticima (kao što je ketokonazol), antiaritmici (kao što je amjodaron) i beta- blokatorima (kao što su atenolol ili timolol) može da poveća rizik od aritmija (videti odeljak 4.4).

Serotonergični lekovi (npr. SSRI i SNRIs): U postmarketinškim izveštajima opisani su pacijenti sa serotoninškim sindromom (uključujući poremećen mentalni status, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i neuromišićne abnormalnosti) koji je pratio istovremenu upotrebu ondansetrona sa drugim serotonergičkim lekovima (uključujući SSRI i SNRI). (Videti odeljak 4.4).

Apomorfina: Na osnovu prijavljenih slučajeva izrazite hipotenzije i gubitka svesti posle primene ondansetrona sa apomorfina hidrohloridom, istovremena upotreba sa apomorfina je kontraindikovana.

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin: Kod pacijenata lečenih potentnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) klirens nakon oralne primene ondansetrona bio je povećan, a koncentracije ondansetrona u krvi su se smanjile.

Tramadol: Podaci iz malih studija pokazuju da ondansetron može umanjiti analgetičko dejstvo tramadola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da razmotre upotrebu kontracepcije.

Trudnoća

Na osnovu iskustva pacijenata iz epidemioloških studija, postoji sumnja da ondansetron izaziva orofacijalne malformacije kada se primenjuje tokom prvog trimestra trudnoće.

U jednoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 1.8 miliona trudnoća, primena ondansetrona u prvom trimestru je bila povezana sa povećanim rizikom od rascepa usne (3 dodatna slučaja na 10 000 lečenih žena; prilagođeni relativni rizik, 1.24, (95% CI 1.03-1.48)).

Dostupne epidemiološke studije o kardiološkim malformacijama pokazuju oprečne rezultate.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte leka u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Ondansetron ne treba koristiti u prvom trimestru trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da ondansetron prelazi u mleko životinja koje doje. Prema tome, preporučuje se da majke koje dobijaju lek ondansetron, ne doje svoje bebe.

Plodnost

Nema podataka o uticaju ondansetrona na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Ondansetron PEYTON nema ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. U psihomotornim testiranjima ondansetron nije uticao na psihofizičke sposobnosti niti izazivao sedaciju. Ne mogu se predvideti štetni efekti na takve aktivnosti na osnovu farmakologije ondansetrona.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su u daljem tekstu klasifikovana po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$). Veoma česta, česta i povremena neželjena dejstva su zabeležena na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja (podaci o incidenci u placebo kontrolnim grupama su uzeti u obzir), dok su retka i veoma retka neželjena dejstva uglavnom zabeležena iz spontanijh prijava u postmarkentiškom periodu.

Učestalost ispoljavanja je procenjena pri primeni standardnih preporučenih doza ondansetrona.

Profil ispoljenih neželjenih dejstava kod dece i kod adolescenata je uporediv sa profilom neželjenih dejstava kod odraslih.

Poremećaji imunskog sistema:

Retko: trenutne reakcije preosetljivosti, ponekad teške, uključujući anafilaksu.

Poremećaji nervnog sistema:

Veoma često: glavobolja.

Povremeno: konvulzije, nevoljni pokreti (uključujući ekstrapiramidalne reakcije kao što su distonija, okulogirna kriza i diskinezija). Zabeleženo, ali bez definitivnog dokaza trajnih kliničkih posledica.

Retko: vrtoglavica pretežno tokom brze intravenske primene.

Poremećaji oka:

Retko: prolazni vizuelni poremećaji (npr. zamućen vid) pretežno tokom intravenske primene leka.

Veoma retko: prolazno slepilo, pretežno tokom intravenske primene. Većina slučajeva slepila se povukla unutar 20 minuta. Većina pacijenata je primila hemioterapiju koja je uključivala cisplatin. U nekim slučajevima prolazno slepilo je prijavljeno kao kortikalno po poreklu.

Kardiološki poremećaji:

Povremeno: aritmije, bol u grudima sa ili bez depresije ST segmenta, bradikardija.

Retko: produženje QT intervala (uključujući pojavu *Torsade de Pointes*).

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): Ishemija miokarda (videti odeljak 4.4).

Vaskularni poremećaji:

Često: osećaj toplote ili crvenilo

Povremeno: hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremeno: štucaje.

Gastrointestinalni poremećaji:

Često: konstipacija.

Hepatobilijarni poremećaji:

Povremeno: asimptomatsko povećanje koncentracije parametara praćenja funkcije jetre. Ova neželjena dejstva su češće zapažena kod pacijenata koji su dobijali cisplatin kao hemioterapiju.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Često: lokalne reakcije na mestu intravenske primene.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. PredoziranjeSimptomi i znaci

Iskustva o predoziranju ondasetronom su ograničena. Kod većine pacijenata, simptomi su bili slični onima koji su već navedeni kod pacijenata koji su primali preporučene doze (videti odeljak 4.8).

Simptomi koji su prijavljeni uključuju: prolazne poremećaje vida, tešku konstipaciju, hipotenziju i vazovagusnu epizodu sa prolaznim AV blokom drugog stepena. Ondansetron dovodi do dozno-zavisnog produženja QT intervala. EKG praćenje se preporučuje u slučajevima predoziranja.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski slučajevi koji su u skladu sa serotoninским sindromom bili su prijavljeni nakon slučajnog oralnog predoziranja ondansetronom (prekoračen procenjen unos od 4 mg/kg) kod odojčadi i dece uzrasta od 12 meseci do 2 godine.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za ondansetron, pa je zato u svim slučajevima kada se sumnja na predoziranje potrebno primeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

Dalji nastavak lečenja treba da bude klinički indikovani ili preporučeni od strane Nacionalnog centra za otrove, gde je to moguće.

Primena ipekakuane u terapiji predoziranja ondansetronom nije preporučena, s obzirom da nije verovatno da će pacijenti odreagovati zbog antiemetičkog dejstva samog ondansetrona.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiemetici i sredstva protiv nauzeje; antagonisti serotonina (5-HT₃)

ATC šifra: A04AA01

Ondansetron je jak, visoko selektivan antagonist 5-HT₃-receptora. Tačan mehanizam dejstva ondansetrona u kontroli mučnine i povraćanja nije poznat. Naime, hemioterapeutici i radioterapija mogu pouzrokovati oslobađanje serotonina (5HT) u tankom crevu, izazivajući refleks povraćanja putem aktiviranja aferentnih vlakana nervus vagusa preko 5HT₃-receptora. Ondansetron blokira inicijalne korake ovog refleksa. Aktiviranje aferentnog vagusa takođe dovodi do oslobađanja serotonina (5HT) u *area postrema*, koja se nalazi na podu četvrtne moždane komore velikog mozga, što može izazvati povraćanje preko centralnog mehanizma. Prema tome, delovanje ondansetrona u terapiji mučnine i povraćanja izazvanih citotoksičnom hemioterapijom i radioterapijom verovatno je posledica antagonizma 5-HT₃-receptora na neuronima perifernog i centralnog nervnog sistema.

Mehanizam dejstva ondansetrona u prevenciji i terapiji postoperativne mučnine i povraćanja nije poznat ali je verovatno sličan delovanju leka u terapiji mučnine i povraćanja izazvanih citotoksičnom hemioterapijom i radioterapijom.

Ondansetron ne utiče na koncentraciju prolaktina u plazmi.

Klinička bezbednost i efikasnost

Dejstvo ondansetrona na povraćanje izazvano opijatima još nije ustanovljeno.

Delovanje ondansetrona na QT interval je ispitivano u dvostruko slepom, nasumičnom, placebo i pozitivno (moksifloksacin) kontrolisanom, unakrsnom ispitivanju na 58 zdravih, odraslih muškaraca i žena. Doze ondansetrona od 8 mg i 32 mg su primenjivane putem intravenske infuzije u toku 15 minuta. Pri najvećim testiranim dozama od 32 mg, maksimalna srednja (gornja granica 90% CI) razlika u QT interval od placeba je 19,6 (21,5) milisekundi, posle korekcije početne vrednosti. Pri manjim testiranim dozama od 8 mg, maksimalna srednja (gornja granica 90% CI) razlika u QT interval od placeba je 5,8 (7,8) milisekundi, posle korekcije početne vrednosti. U ovom istraživanju, nije izmeren QT interval duži od 480 milisekundi ni produženje QT intervala veće od 60 milisekundi. Nisu uočene značajne razlike u merenim elektrokardiogramima kod PR ili QRS intervala.

Pedijatrijska populacija

Mučnina i povraćanje izazvani hemioterapijom

Delovanje ondansetrona u kontroli mučnine i povraćanja izazvanih citotoksičnom hemioterapijom je ocenjivano u dvostruko-slepom, nasumičnom istraživanju u kome su učestvovala 415 pacijenata uzrasta od 1 do 18 godina (S3AB3006). U danima kada su primali hemioterapiju, pacijenti su primali ili ondansetron 5 mg/m² intravenski + ondansetron 4mg oralno posle 8-12 sati, ili ondansetron 0,45 mg/kg intravenski + placebo oralno posle 8-12 sati. Posle hemioterapije obe grupe su dobijale 4 mg ondansetron sirupa **dva puta dnevno tokom 3 dana**. Potpuna kontrola povraćanja najgoreg dana tokom hemioterapije je iznosila 49% (5 mg/m² intravenski + ondansetron 4 mg oralno) i 41% (0,45 mg/kg intravenski + placebo oralno). Obe grupe

su posle hemioterapije primale 4 mg ondansetron sirupa dva puta dnevno tokom tri dana. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenci ili prirodi neželjenih dejstva ispoljenih u ove dve grupe.

U dvostruko-slepom, nasumičnom placebo-kontrolisanom istraživanju (S3AB4003) u kome su učestvovala 438 pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina postignuta je potpuna kontrola povraćanja najgoreg dana hemioterapije:

- kod 73% pacijenata koji su primali ondansetron intravenski u dozi od 5 mg/m² zajedno sa oralno primenjenim deksametazonom u dozi od 2-4 mg
- kod 71% pacijenata koji su primali ondansetron u obliku sirupa u dozi od 8 mg + 2-4 mg deksametazona oralno u dane kada su imali hemioterapiju.

Posle hemioterapije obe grupe su primale po 4 mg ondansetrona u obliku sirupa dva puta dnevno tokom dva dana. Nije bilo razlike u ukupnoj incidenci ili prirodi neželjenih dejstva ispoljenih u ove dve terapijske grupe.

Efikasnost ondansetrona je ispitivana kod 75 dece uzrasta od 6 - 48 meseci u otvorenom, nekomparativnom, istraživanju na jednoj grupi ispitanika (S3A40320). Sva deca su primala intravenski tri doze po 0,15 mg/kg ondansetrona, prva doza je primenjena 30 minuta pre početka hemioterapije, zatim druga četiri sata i treća osam sati, posle prve doze. Potpuna kontrola povraćanja je postignuta kod 56% pacijenata.

U još jednom otvorenom, nekomparativnom, ispitivanju na jednoj grupi ispitanika (S3A239) je ispitivana efikasnost ondansetrona kad se primeni kao jednokratna intravenska doza od 0,15 mg/kg, koja je praćena dvema dozama ondansetrona od po 4 mg kod dece uzrasta < 12 godina i od po 8 mg kod dece uzrasta ≥ 12 godina (ukupni broj dece n=28). Potpuna kontrola povraćanja je postignuta kod 42% pacijenata.

Postoperativna mučnina i povraćanje

Efikasnost jednokratne doze ondansetrona u prevenciji postoperativne mučnine i povraćanja je ispitivana u nasumičnom, dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom istraživanju kod 670 dece uzrasta od 1 do 24 meseca (post-koncepcijske starosti ≥ 44 nedelje, telesne mase ≥ 3 kg). Obuhvaćeni ispitanici su imali različite, zakazane hiruške intervencije pod opštom anestezijom i imali su ASA status ≤ III. Pojedinačna doza ondansetrona od 0,1 mg/kg je primenjena u toku od pet minuta nakon uvođenja u anesteziju.

Proporcionalno, broj ispitanika koji su imali makar jednu epizodu povraćanja tokom 24-časovnog perioda praćenja (ITT) je bio veći kod pacijenata koji su primili placebo od pacijenata koji su primili ondansetron (28% nasuprot 11%, p < 0,0001).

Četiri dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana istraživanja su izvođena na 1469 muških i ženskih pacijenata (2 do 12 godina starosti) koji su bili izloženi opštoj anesteziji. Pacijenti su randomizovani tako da su primali ili pojedinačnu dozu ondansetrona intravenski (0,1 mg/kg za pedijatrijske pacijente težine 40 kg ili manje, 4 mg za pedijatrijske pacijente težine veće od 40 kg; broj pacijenta = 735) ili placebo (broj pacijenata = 734). U toku istraživanja, lek je primenjen najmanje 30 sekundi, neposredno pre ili odmah nakon, uvođenja u anesteziju. Ondansetron je značajno efikasniji od placeba u prevenciji mučnine i povraćanja. Rezultati ovog istraživanja su prikazani u tabeli ispod (Tabela 3.)

Tabela 3. Prevencija i terapija postoperativne mučnine i povraćanja kod pedijatrijskih pacijenata – terapijski odgovor tokom 24 sata

Istraživanje	Ishod	Ondansetron %	Placebo %	p vrednost
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 = bez epizoda povraćanja, terapije "spašavanja" ili povlačenja iz ispitivanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon oralne primene, ondansetron se pasivno i kompletno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i podleže metabolizmu prvog prolaza. Najveća koncentracija u plazmi (oko 30 nanograma/mL) postiže se približno 1,5 sat nakon doze od 8 mg. Za doze veće od 8 mg, povećanje sistemske izloženosti ondansetronu veće je od proporcionalnog. To može biti odraz relativnog smanjenja metabolizma prvog prolaza pri većim oralnim dozama. Prosečna bioraspoloživost kod zdravih muškaraca, nakon oralne primene jedne tablete od 8 mg, je približno 55 do 60 %. Bioraspoloživost nakon oralne primene blago je povećana u prisustvu hrane, ali antacidi na nju ne utiču. Ispitivanja kod zdravih starijih dobrovoljaca pokazala su blag, ali klinički neznatan porast bioraspoloživosti (65 %) i poluvremena eliminacije (5 sati) ondansetrona povezan sa starosnim dobom.

Dispozicija ondansetrona posle oralne, intravenske ili intramuskularne primene kod odraslih je slična sa prosečnim poluvremenom eliminacije od oko 3 h i volumen distribucije u stanju ravnoteže je oko 140 L. Ekvivalentna sistemska izloženost se postiže posle intramuskularne kao i posle intravenske primene ondansetrona.

Nakon primene 4 mg intravenske infuzije ondansetrona u trajanju od 5 minuta postiže se maksimalna koncentracija leka u plazmi od oko 65 nanograma/mL. Posle intramuskularne primene ondansetrona, maksimalna koncentracija leka u plazmi od oko 25 nanograma/mL se postiže u roku od 10 minuta od davanja injekcije.

Nakon primene ondansetron supozitorija, koncentracije ondansetrona u plazmi se uočavaju između 15 i 60 minuta nakon doziranja. Koncentracije linearno rastu sve do postizanja najveće koncentracije od 20-30 nanograma/mL, obično 6 sati nakon doziranja. Koncentracije ondansetrona u plazmi tada opadaju ali sporije nego kod oralnog doziranja zbog kontinuirane apsorpcije ondansetrona. Apsolutna bioraspoloživost ondansetrona iz supozitorija je približno 60% i na njega ne utiče pol. Poluvreme eliminacije nakon primene supozitorija određena je brzinom apsorpcije ondansetrona a ne sistemskog klirensa i iznosi približno 6 sati. Žene pokazuju malo, klinički beznačajno, povećanje poluvremena u poređenju sa muškarcima.

Distribucija

Ondansetron se ne vezuje u velikom procentu za proteine (70-76%).

Biotransformacija i eliminacija

Ondansetron se uklanja iz sistemske cirkulacije prevashodno pomoću metabolizma u jetri, preko različitih mikrozomalnih enzima. Manje od 5 % resorbovane doze leka izlučuje se urinom u nepromenjenom obliku. Odsustvo enzima CYP2D6 (polimorfizam debrisokvina) nema uticaja na farmakokinetiku ondansetrona. Farmakokinetička svojstva ondansetrona ne menjaju se prilikom ponovljenog doziranja.

Posebne populacije pacijenata

Pol

Primećene su razlike u dispoziciji ondansetrona među polovima. Posle oralne primene ondansetrona kod žena je veća brzina i obim resorpcije, a smanjen je klirens i volume distribucije (doze su prilagođene telesnoj težini).

Deca i adoslescenti (uzrasta od 1 mesec do 17 godina)

Pedijatrijski pacijenti, od 1- 4 meseca starosti (n=19), podvrgnuti hiruškoj intervenciji, imali su 30 % sporiji klirens od pacijenata uzrasta od 5-24 meseca (n=22), računato prema njihovoj telesnoj masi, ali kod tih pacijenata klirens se mogao uporediti sa pacijentima od 3-12 godina. Poluvreme eliminacije u grupi pacijenata od 1 - 4 meseca je u proseku 6,7 sati, dok je u proseku 2,9 sati u grupama pacijenata od 5-24 meseca i 3-12 godina. Razlike u farmakokinetičkim parametrima u grupi pacijenata od 1 - 4 meseca starosti

se mogu delimično objasniti većim procentom vode koju imaju u ukupnoj telesnoj masi novorođenčad i odojčad, kao i većim volumenom distribucije lekova rastvorljivih u vodi, kao što je ondansetron.

Pedijatrijski pacijenti, od 3-12 godina starosti, podvrgnuti elektivnoj hiruškoj operaciji u opštoj anesteziji, imali su vrednosti klirensa i volumena distribucije ondansetrona manje u poređenju sa vrednostima za odrasle. Vrednosti oba parametra se linearno povećavaju u odnosu na telesnu masu, a od 12 godina starosti vrednosti se približavaju onim koje su kod adolescenata. Vrednosti klirensa i volumena distribucije postaju skoro iste u različitim starosnim grupama pedijatrijskih pacijenata, kada se ove vrednosti normalizuju u odnosu na telesnu masu. Doziranje leka u skladu sa telesnom masom kompenzuje spomenute razlike i efikasano normalizuje sistemsku izloženost leku u pedijatrijskoj populaciji.

Analiza farmakokinetičkih parametara je vršena u grupi od 428 pacijenata (pacijenti oboleli od raka, operisani pacijenti i zdravi dobrovoljci) uzrasta od 1 mesec do 44 godina, koji su primali intravenski ondansetron. Na osnovu ove analize, sistemska izloženost (AUC) koja prati oralnu ili intravensku primenu kod dece i adolescenata može se porediti sa sistemskom izloženosti kod odraslih, sa izuzetkom odojčadi uzrasta od 1 do 4 meseca. Volumen distribucije je povezan sa uzrastom pacijenata i manji je kod odraslih nego kod odojčadi i dece. Klirens je povezan sa telesnom masom a ne sa uzrastom, sa izuzetkom odojčadi od 1 do 4 meseca starosti. Teško je zaključiti da li postoji dodatno smanjenje klirensa koje je u vezi sa uzrastom odojčeta uzrasta od 1 do 4 meseca ili je prosto u pitanju nasledna različitost zbog malog broja pacijenta ovog uzrasta koji su učestvovali u analizi. Pošto će pacijenti uzrasta manje od 6 meseci primiti jednokratnu dozu za prevenciju i lečenje postoperativne mučnine i povraćanja, smanjenje klirensa nije od kliničkog značaja.

Stariji pacijenti

U ranoj fazi I ispitivanja na zdravim odraslim dobrovoljcima primećeno je neznatno smanjenje klirensa koje je u vezi sa uzrastom, kao i povećanje poluvremena eliminacije ondansetrona. Međutim, šira varijabilnost među ispitanicima dovela je do značajnih odstupanja u farmakokinetičkim parametrima između mladih (< 65 godina starosti) i starijih ispitanika (≥ 65 godina), a nisu uopšte primećene razlike u bezbednosti ili efikasnosti između mladih i starijih pacijenata obolelih od kancera sa mučninom i povraćanjem izazvanim hemioterapijom, 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 leku i odgovora na lek, predviđen je veći efekat na QT interval kod pacijenata ≥ 75 godina u poređenju sa mlađim odraslim osobama. Specifične informacije u vezi intravenskog doziranja kod pacijenata starosti preko 65 i preko 75 godina su priložene (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 do 60 mL/min) obe vrednosti, sistemskog klirensa i volumena distribucije su nakon intravenske primene smanjene, a posledica toga je blagi, ali klinički neznatan porast poluvremena eliminacije (5,4 sati).

Studija sprovedena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koje zahteva hemodijalizu (izvođena između dijaliza) je pokazala da su farmakokinetički parametri ondansetrona uglavnom nepromenjeni nakon intravenske primene.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nakon oralne, intravenske ili intramuskularne primene kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre sistemski klirens je značajno smanjen, a samim tim poluvreme eliminacije je produženo (15-32 sata) i bioraspoloživost (posle oralne primene) dostiže 100% verovatno zbog redukovanog presistemskog metabolizma. Farmakokinetika ondansetrona primenjenog u obliku supozitorija nije procenjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama embrio-fetalnog razvoja kod pacova i zečeva nije dokazan štetan efekat na fetus kada je ondansetron primenjen tokom perioda organogeneze približno 6 i 24 puta veće od maksimalne preporučene humane oralne doze od 24 mg/dan, računate na osnovu površine tela. U studiji pre i postnatalne razvojne toksičnosti, nije bilo efekta na trudnim pacovima i pre- i postnatalni razvoj njihovog potomstva, uključujući reproduktivne performanse pri dozama približno 6 puta veća od maksimalne preporučene humane oralne doze od 24 mg/dan, računate na osnovu površine tela.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

natrijum-hlorid;
limunska kiselina, monohidrat;
natrijum-citrat,
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ondansetron PEYTON, rastvor za injekciju se ne sme davati u istom špricu ili infuziji sa drugim lekovima (videti odeljak 6.6)

Ondansetron PEYTON, rastvor za injekcije, može se mešati samo sa preporučenim infuzionim rastvorima (videti odeljak 6.6).

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe predstavljaju odgovornost korisnika i normalno ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C, osim ako se razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od providnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I u kojoj se nalazi 2 mL rastvora za injekciju.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula smeštenih u plastični uložak i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kompatibilnost sa drugim infuzionim rastvorima:

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora koncentracije 0,08mg/mL ondansetrona sa infuzionim rastvorima koji su navedeni u delu 6.6 je potvrđena za 36 časova na 2-8°C. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Razblaženi rastvor se ne sme sterilisati u autoklavu.

Rastvor pre upotrebe, kao i nakon razblaženja treba vizuelno proveriti. Samo bistar rastvor bez čestica sme biti upotrebljen.

Lek ne koristiti ako je ambalaža oštećena.

Razblažen rastvor čuvati zaštićen od svetlosti.

Ondansetron PEYTON, 4mg/2mL, rastvor za injekcije, može biti pomešan sa sledećim infuzionim rastvorima:

Intravenska infuzija natrijum hlorida (0,9%);

Intravenska infuzija glukoze (5%);

Intravenska infuzija manitola (10%);

Ringerov rastvor za intravensku infuziju;

Intravenska infuzija kalijum hlorida (0,3%) i natrijum hlorida (0,9%);

Intravenska infuzija kalijum hlorida (0,3%) i glukoze (5%);

Ispitivanje kompatibilnosti je izvršeno u infuzionim kesama od polivinil-hlorida, infuzioniom kesama koje nisu od polivinil-hlorida, staklenim bocama Ph.Eur. tip I i infuzionim setom od polivinil-hlorida.

Razblaženja leka Ondansetron PEYTON, 4 mg/2 mL, rastvora za injekciju, u infuzionom rastvoru natrijum-hlorida 0,9% w/v ili u infuzionom rastvoru glukoze 5% w/v, kako se pokazalo, stabilna su u injekcionim špricovima od polipropilena.

Smatra se da bi lek Ondansetron PEYTON, 4mg/2mL, rastvor za injekciju, razblažen sa drugim kompatibilnim infuzionim rastvorima, bio stabilan u injekcionim špricovima od polipropilena.

Kompatibilnost sa drugim lekovima:

Lek Ondansetron PEYTON, 4 mg/2 mL, rastvor za injekciju, može se primeniti u obliku intravenske infuzije brzinom od 1 mg/sat, pomoću kese za infuziju ili infuzione pumpe. Sledeći lekovi se mogu primeniti istovremeno sa ondansetronom, putem Y-nastavka seta za primenu infuzije, pri koncentracijama ondansetrona od 16 do 160 mikrograma/mL (na primer, 8 mg/500 mL odnosno 8 mg/50 mL);

Cisplatin

Koncentracije do 0,48 mg/mL (na primer, 240 mg u 500 mL) primenjene u intervalu od jednog do osam sati.

5-Fluorouracil

Koncentracije do 0,8 mg/mL (2,4 g u 3 litra ili 400 mg u 500 mL) se primenjuje 20 mL/h (500 mL u 24 sata). Veće doze 5-fluorouracila mogu izazvati precipitiranje ondansetrona. Infuzija 5-fluorouracila može sadržati do 0,045% magnezijum hlorida kao kompatibilni ekscipijens.

Karboplatin

Koncentracije u opsegu od 0,18 mg/mL do 9,9 mg/mL (na primer, 90 mg u 500 mL, pa do 990 mg u 100 mL), primenjuvane u intervalu od deset minuta do jednog sata.

Etopozid

Koncentracije u opsegu od 0,14 mg/mL do 0,25 mg/mL (na primer, 72 mg u 500 mL do 250 mg u 1 L), primenjene u intervalu od trideset minuta do jednog sata.

Ceftazidim

Doze u opsegu od 250 mg do 2000 mg rekonstituisane vodom za injekcije, kako preporučuje proizvođač (na primer, 2,5 mL za 250 mg i 10 mL za 2 g ceftazidima) i primenjene u obliku intravenske bolus injekcije u intervalu od približno pet minuta.

Ciklofosamid

Doze u rasponu od 100 mg do 1 g, rastvorene u vodi za injekcije po preporuci proizvođača (5 mL za 100 mg ciklofosamida) se primenjuju kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 5 minuta.

Doksorubicin

Doze u rasponu od 10 mg do 100 mg, rastvorene u vodi za injekcije po preporuci proizvođača (5 mL za 10 mg doksorubicina) se primenjuju kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 5 minuta.

Deksametazon

Deksametazon natrijum fosfat 20 mg se primenjuje kao spora intravenska injekcija u trajanju od 2-5 minuta, putem Y infuzionog seta sa 8 mg do 16 mg ondansetrona razblažen u 50-100 mL kompatibilne infuzione tečnosti tokom približno 15 minuta. Kompatibilnost između deksametazon natrijum fosfata i ondansetrona je pokazana time što se mogu primeniti putem istog Y infuzionog seta pri čemu su koncentracije u rasponu od 32 mikrograma/mL-2,5 mg/mL za deksametazon natrijum fosfat i 8 mikrograma/mL-1 mg/mL za ondansetron.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PEYTON MEDICAL D.O.O.
Vojvode Stepe 52, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-03447-22-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.02.2018.
Datum poslednje obnove dozvole: 09.10.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2023