

Handwritten signature

RGD: 60702/E/1

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Emetron 4 mg/2 ml solution for injection

Еметрон инжекционен разтвор 4 mg/2 ml



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

EMETRON 4 mg/2 ml solution for injection
ЕМЕТРОН инжекционен разтвор 4 mg/2 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 5.0 mg Ondansetrone hydrochloride dihydrate
(еквивалентен на 4.0 mg Ondansetrone)

За помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Употребата на ондансетрон е показана за повлияване на гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия с цитостатици и лъчелечение, както и за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV).

4.2. Дозировка и начин на приложение**Химиотерапия и лъчетерапия**

Възрастни: Еметогенният потенциал на противораковата терапия варира в съответствие с използваните дози и комбинации на химиотерапия и схеми на лъчелечение. Необходимо е пътят на въвеждане и дозата ондансетрон да бъдат съобразени в границите от 8 до 32 mg дневно и подбрани, както е посочено по-долу.

Умерено еметогенна химиотерапия и лъчетерапия: При повечето пациенти на еметогенна химиотерапия или лъчелечение, ондансетрон трябва да бъде приложен в еднократна доза 8 mg като бавна интравенозна инжекция непосредствено преди терапията или в дози от 0.15 mg/kg. При три-дозовия режим първата доза се въвежда като инфузия в продължение на 15 минути, като се започва 30 минути преди началото на еметогенната химиотерапия. Последващи дози от 0.15 mg/kg се прилагат 4 и 8 часа след първата доза Еметрон.

Силно еметогенна химиотерапия: При пациенти на силно еметогенна химиотерапия, напр. високи дози цисплатина, ондансетрон е показал



еднаква ефективност при следните схеми на дозиране през първите 24 часа от химиотерапията:

Доза 8 mg, приложена като бавна интравенозна инжекция непосредствено преди химиотерапията, последвана от две интравенозни дози от 8 mg през интервал от 2-4 часа или от продължителна инфузия със скорост 1 mg/h до 24-тия час;

Еднократна доза от 32 mg, разредена в 50-100 ml солев или друг съвместим инфузионен разтвор (виж 4.5.) и приложена като инфузия за не по-малко от 15 мин. непосредствено преди химиотерапията.

Изборът на дозовия режим трябва да бъде определен според тежестта на еметогенната проба. Ефективността на ондансетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде повишена посредством добавяне на еднократна интравенозна доза от 20 mg dexamethasone sodium phosphate (дексаметазон натриев фосфат), приложена преди химиотерапията.

За профилактика на късно появяващо се или продължително повръщане след първите 24 часа, приемането на ондансетрон трябва да продължи перорално в доза от 8 mg, 2 пъти дневно до 5-ия ден след курса на лечение.

Деца: Ондансетрон може да бъде прилаган като еднократна интравенозна доза от 5 mg/m² телесна повърхност, въведена непосредствено преди химиотерапията, последвана от 4 mg перорално 12 часа по-късно.

Напреднала възраст: Ондансетрон се понася добре от пациенти на възраст над 65 год. и не се налага корекция на дозировката, честотата на приложение или пътя на въвеждане.

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не се налага промяна на дневната дозировка, интервала на дозиране или пътя на въвеждане.

Пациенти с увредена чернодробна функция: Клирънсът на ондансетрон е значително намален и времето на полуживот в серума е значително удължено при болни с умерено или тежко увредена чернодробна функция. При такива пациенти не трябва да се превишава общата дневна доза от 8 mg.

Следоперативно гадене и повръщане (PONV)

Възрастни: За профилактика на следоперативно гадене и повръщане (PONV) ондансетрон може да бъде приложен като еднократна доза 4 mg, въведена посредством интрамускулна или бавна интравенозна инжекция по време на увода в анестезия.

За лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) се препоръчва приложение на еднократна доза 4 mg като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция.

Деца (над 2-годишна възраст): За профилактика на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца, подложени на оперативни интервенции с използване на обща анестезия, ондансетрон може да бъде приложен посредством бавна интравенозна инжекция в доза 0.1 mg/kg до максимална доза 4 mg преди, по време на, или след увода в анестезия.



За лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца, ондансетрон може да бъде приложен като бавна интравенозна инжекция в доза 0.1 mg/kg до максимална доза 4 mg. Ограничени са данните относно използването на ондансетрон за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца под 2-годишна възраст.

Напреднала възраст: Има ограничен опит относно използването на ондансетрон за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при болни в напреднала възраст, макар че ондансетрон се понася добре от пациенти над 65 год., подложени на химиотерапия.

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не се налага корекция на дневната дозировка, интервала на дозиране или пътя на въвеждане.

Пациенти с увредена чернодробна функция: Клирънсът на ондансетрон е значително намален и времето на полуживот в серума е значително удължено при болни с умерено или тежко увредена чернодробна функция. При такива пациенти не трябва да се превишава общата дневна доза 8 mg.

Пациенти, бавно метаболизиращи спартеин/дебризоквин ("бавни хидроксилатори"): Времето за полуелиминиране на ондансетрон не е променено при пациенти, класифицирани като бавни метаболитатори на спартеин и дебризоквин ("бавни хидроксилатори"). Следователно, при тези пациенти многократното приложение на ондансетрон ще доведе до концентрации, които не се различават от тези на общата популация. При тях не е необходима промяна в дневната дозировка или интервала на дозиране.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Ондансетрон не е лекарство, което стимулира стомашната или чревната перисталтика. Лекарственото средство не трябва да се използва вместо назогастрална аспирация. Употребата на ондансетрон при пациенти след коремна хирургична интервенция или на химиотерапия, които предизвикват гадене и повръщане, може да маскира прогресивен илеус и/или раздуване на стомаха.

Ампулите с инжекционен разтвор на ондансетрон не трябва да се подлагат на термична обработка в автоклав.

Инжекционният разтвор на ондансетрон трябва да бъде защитен от светлина. Не са необходими други специални условия за съхранение.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия



Лекарствени взаимодействия

Ондансетрон не е индуктор или инхибитор на ензимната система цитохром Р-450, метаболизираща лекарствата в черния дроб. Поради това, че ондансетрон се метаболизира от ензимната система цитохром Р-450, индукторите или инхибиторите на лекарства-метаболизиращите ензими в черния дроб могат да променят клирънса и следователно, времето на полуживот на ондансетрон. Въз основа на наличните данни не се препоръчва корекция на дозовия режим при пациенти, приемащи такива лекарства. Ондансетрон не повлиява противотуморния ефект на химиотерапията при мишки с модел на левкемия Р 388. При хора кармустинът, етопозидът и цисплатината не повлияват фармакокинетиката на ондансетрон.

Ондансетрон трябва да се прилага внимателно едновременно с:

- *ензимни индуктори* (барбитурати, карбамазепин, каризопродол, глутетимид, гризеофулвин, двуазотен окис, папаверин, фенилбутазон, фенитоин (както вероятно и на други хидантоини), примидон, рифампицин, толбутамид);
- *ензимни инхибитори* (алопуринол, макролидни антибиотици, антидепресанти, (MAO-инхибитори), хлорамфеникол, циметидин, контрацептиви със съдържание на естрогени, дилтиазем, дисулфирам, валпроева киселина, натриев дивалпроат, еритромицин, флуконазол, флуорохинолони, изониазид, кетоконазол, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил).

Съвместимост с други лекарства

Ондансетрон може да се прилага като интравенозна инфузия със скорост 1 mg/h., напр. от инфузионна банка или инфузионна помпа. Следните лекарствени средства могат да се прилагат едновременно, въведени през съответното място в инфузионната система при осигурени концентрации на ондансетрон в инфузионния разтвор от 16 до 160 mcg/ml (напр. 8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml съответно):

Цисплатина: Могат да се прилагат концентрации до 0.48 mg/ml (напр. 240 mg в 500 ml), въведени за 1 до 8 часа.

5-флуороурацил: Могат да се прилагат концентрации до 0.8 mg/ml (напр. 2.4 g в 3 l или 400 mg в 500 ml) със скорост най-малко 20 ml в час (500 ml за 24 h). По-високи концентрации на 5-флуороурацил могат да предизвикат преципитация на ондансетрон. Инфузионният разтвор на 5-флуороурацил може да съдържа в допълнение към другите помощни вещества до 0.045% w/v магнезиев хлорид, като показва съвместимост.

Карбоплатина: Концентрации в диапазона от 0.18 mg/ml до 9.9 mg/ml (напр. 90 mg в 500 ml до 990 mg в 100 ml), въведени за 10 до 60-минути.



Етопозид: Концентрации в диапазона от 0.14 mg/ml до 0.25 mg/ml (напр. 72 mg в 500 ml до 250 mg в 1 l), въведени за 30 до 60 минути.

Цефтазидим: Дози в диапазона от 250 mg до 2000 mg, приготвени с вода за инжекционен разтвор според инструкциите на производителя (напр. 2.5 ml за 250 mg и 10 ml за 2 g цефтазидим) и въведени като интравенозна болусна инжекция приблизително за 5 минути.

Циклофосфамид: Дози в диапазона от 100 mg до 1 g, приготвени с вода за инжекционен разтвор, 5 ml за 100 mg циклофосфамид, според инструкциите на производителя и въведени като интравенозна болусна инжекция приблизително за 5 минути.

Доксорубицин: Дози в диапазона от 10 mg до 100 mg, приготвени с вода за инжекционен разтвор, 5 ml за 10 mg доксорубицин, според инструкциите на производителя и въведени като интравенозна болусна инжекция приблизително за 5 минути.

Дексаметазон: Може да се приложи дексаметазон натриев фосфат 20 mg като бавна интравенозна инжекция за 2-5 минути, въведен през съответното място в инфузионния набор, което осигурява 8 или 32 mg ондансетрон, разреден в 50-100 ml съвместим инфузионен разтвор за около 15 минути. Налице е съвместимост между ондансетрона и дексаметазон натриевия фосфат, което дава възможност за едновременно интравенозно въвеждане на двете лекарства през една инфузионна система, като се осигуряват концентрации в диапазона от 32 mcg-2.5 mg/ml за дексаметазон натриевия фосфат и 8 mcg - 1 mg/ml за ондансетрон.

Съвместимост с интравенозни инфузионни разтвори

Инжекционният разтвор ондансетрон се препоръчва да бъде смесван само със следните инфузионни разтвори:

инфузионен разтвор на натриев хлорид 0.9%; инфузионен разтвор на глюкоза 5%; инфузионен разтвор на манитол 10%; инфузионен разтвор на Ringer; инфузионен разтвор на калиев хлорид 0.3% и натриев хлорид 0.9%; инфузионен разтвор на калиев хлорид 0.3% и глюкоза 5%.

Според изискванията на Добрата фармацевтична практика разрежданията на инжекционен разтвор ондансетрон в инфузионни разтвори трябва да се приготвят непосредствено преди въвеждането или да се съхраняват при температура 2-8°C за не повече от 24 часа преди началото на приложението.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Ондансетрон няма тератогенно действие при животни. Няма опит при хора. Както и при другите лекарства, ондансетрон не трябва да се използва по време на бременност, особено през първите 3 месеца, освен ако е



преценено, че очакваната полза за пациентката превишава какъвто и да е възможен риск за плода.

Кърмене

Изследванията показват, че ондансетрон преминава в майчиното мляко на кърмещи животни. Поради това се препоръчва майките, които са на терапия с ондансетрон, да не кърмят децата си.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите могат да шофират или да работят с машини с разрешение от лекаря (анестезиолог, хирург, онколог или общопрактикуващ лекар).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Известно е, че ондансетрон удължава времето за пасаж през дебелото черво и може да предизвика констипация при някои пациенти. Могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции: главоболие, усещане за зачервяване или топлина, хълцане и рядко преходно безсимптомно увеличение на аминотрансферазите. Има редки съобщения за бързи реакции на свръхчувствителност, понякога тежки, включително анафилаксия. Съобщава се за редки случаи на преходни зрителни нарушения (напр. неясно виждане) и световъртеж по време на бързо интравенозно приложение на ондансетрон. Има редки насочващи съобщения за неволеви двигателни нарушения, без определено доказателство за постоянен клиничен резултат и рядко са наблюдавани гърчове, макар че не е познат фармакологичния механизъм на действие на ондансетрон, причиняващ тези ефекти. Рядко се съобщава за болки в гърдите, сърдечни аритмии, хипотония и брадикардия.

4.9. Предозиране

Досега има малко данни относно предозиране на ондансетрон. При двама болни, на които са приложени интравенозни дози 84 mg и 145 mg, са наблюдавани само леко изразени нежелани лекарствени реакции, които не са налагали активно лечение. При съмнения за предозиране трябва да се приложи подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

ATC code: A04A A01



Ондансетрон е силен, високо селективен 5HT₃ рецепторен антагонист. Точният механизъм на действие за повлияване на гаденето и повръщането не е известен. Химиотерапевтичните средства и лъчетерапията могат да предизвикат освобождаване на 5HT (5-хидрокси триптамин) в тънкото черво, отключващ рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусовите аферентни влакна посредством 5HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира задействането на този рефлекс. Активирането на вагусовите аферентни влакна може също да предизвика освобождаване на 5HT в агеа postrema, локализирана на пода на четвъртия мозъчен вентрикул и това може допълнително да съдейства за появата на повръщане посредством централен механизъм. Така че терапевтичният ефект на ондансетрон върху гаденето и повръщането, предизвикани от химиотерапия с цитостатици и лъчелечение, се дължи вероятно на антагонизъм спрямо 5HT₃ рецепторите, намиращи се в неврони на периферната и централната нервна система. Не са известни механизмите на действие при следоперативно гадене и повръщане (PONV), но вероятно съществуват общи механизми с предизвиканото от цитостатици гадене и повръщане.

Ондансетрон не повлиява резултатите от психомоторните тестове и не причинява седация. Еднократни интравенозни дози от 0.15 mg/kg ондансетрон при здрави доброволци нямат ефект върху мотилитета на хранопровода, стомашния мотилитет, налягането в долния езофагиален сфинктер или върху времето за пасаж в тънкото черво. Многократното приложение на ондансетрон при здрави доброволци забавя пасажа в дебелото черво.

Ондансетрон не повлиява концентрациите на пролактин в плазмата. Все още не е установена ролята на ондансетрон при индуцираното от опиати повръщане.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм: Бионаличността на ондансетрон след перорално, интрамускулно или интравенозно въвеждане е аналогична с терминално време на полуелиминиране от около 3 часа и обем на разпределение в "steady state" от около 140 l. Интравенозната инфузия на 4 mg ондансетрон в продължение на 5 мин. осигурява максимални плазмени концентрации от около 65 ng/ml. След интрамускулно приложение на 4 mg ондансетрон за 10 мин. се достигат максимални плазмени концентрации от около 25 ng/ml. Еквивалентна системна наличност се осигурява след интрамускулно и интравенозно приложение на 4 mg ондансетрон. Ондансетрон не се свързва във висока степен с плазмените протеини (70-76%). Елиминира се от системното кръвообращение предимно посредством метаболизъм в черния дроб чрез множество ензимни пътища. По-малко от 5% от абсорбираната доза се екскретира в непроменен вид в урината.



Липсата на ензима CYP2D6 (дебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на ондансетрон. Фармакокинетичните параметри на ондансетрон не се променят след многократно дозиране. Клинични изпитвания върху здрави доброволци в напреднала възраст са показали леко, но клинично незначимо свързано с възрастта увеличение на оралната бионаличност (65%) и времето на полуживот (5 часа) на ондансетрон. Наблюдавани са полови разлики в бионаличността на ондансетрон, изразени при жените в по-голяма скорост и размер на абсорбцията след перорална доза и намален системен клирънс и обем на разпределение (коригирани за телесното тегло).

При изследване върху 21 пациенти - деца на възраст между 3 и 12 години, подложени на планова операция с обща анестезия, е било установено намаление на абсолютните стойности на клирънса и обема на разпределение на ондансетрон след еднократна интравенозна доза от 2 mg (3-7 години) или 4 mg (8-12 години). Степента на промяната е свързана с възрастта, като клирънсът е намалял от около 300 ml/мин. при 12-годишна възраст до 100 ml/мин. при 3-годишна възраст. Обемът на разпределение е спаднал от около 75 l при 12-годишна възраст до 17 l при 3-годишна възраст. Използването на дозов режим въз основа на телесното тегло (0.1 mg/kg до максимална доза от 4 mg) компенсира тези промени и е ефективна за нормализиране на системната наличност при пациенти в детска възраст.

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс >15 ml/мин.), стойностите на системния клирънс и обема на разпределение са намалени, което води до леко, но клинично незначимо увеличение на времето на полуживот (5.4 h). Изследване върху пациенти с тежко бъбречно увреждане, което налага редовна хемодиализа (изследвания между диализите) показва, че фармакокинетичните параметри на ондансетрон не се променят съществено. При болните с тежко чернодробно увреждане системният клирънс на ондансетрон е значително намален при удължено време на полуживот (15-32 h).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Определяне на остра токсичност (LD₅₀)

Определени са стойностите за LD₅₀ след перорално и интравенозно въвеждане на ондансетрон при Cr1(WI)Br плъхове. Контролната група е третирана с дестилирана вода. Стойността за оралната LD₅₀ е 48 mg/kg при животните от женски пол и 63 mg/kg при мъжки пол. Интравенозната LD₅₀ е 22 mg/kg при животните от женски пол и 23 mg/kg при мъжки пол.

Смъртност: Всички летални изходи, наблюдавани в деня на третирането, са настъпили в повечето случаи до първия час след въвеждането на лекарството.



Клинични симптоми: Във всички групи, третирани с различни дози ондансетрон, са наблюдавани подчертано до леко изразени гърчове, задух, тремор, но по-силно изразени и по-често срещани при по-високите дози. Всички животни, умрели по време на изпитването, са подложени на пълно макроскопско патологоанатомично изследване. Преживелите животни са умъртвени на последния ден от периода след въвеждане на лекарството и аутопсирани. Не са наблюдавани макроскопски патологични изменения, свързани с изпитването на ондансетрон.

Карциногенно действие: Не са наблюдавани карциногенни ефекти при 2-годишни изпитвания върху плъхове и мишки, третирани с орални дози ондансетрон, съответно до 10 mg/kg и 30 mg/kg дневно.

Мутагенно действие: Ондансетрон не е показал мутагенно действие при стандартните тестове за мутагенност.

Увреждане на фертилитета: Пероралното приложение на ондансетрон в дневна доза до 15 mg/kg не е повлияло фертилитета или общите репродуктивни способности на плъховете от мъжки и женски пол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Citric acid monohydrate, Sodium citrate, Sorbitol, Water for injections

6.2. Несъвместимости

Проведени са изследвания за съвместимост при приложение на инфузионни торбички и инфузионни системи от поливинилхлорид. Установена е задоволителна стабилност при използване на полиетиленови инфузионни торбички или на стъклени банки тип I.

Разтворите на ондансетрон в натриев хлорид 0.9% или в глюкоза 5% са стабилни в полипропиленови спринцовки. Установено е, че инжекционният разтвор ондансетрон, разреден с други съвместими инфузионни разтвори, е стабилен в полипропиленови спринцовки.

Разтворите на инжекционния разтвор ондансетрон в съвместими инфузионни разтвори са стабилни при нормално стайно осветление или на дневна светлина в продължение най-малко на 24 часа, така че не е необходима защита от светлина по време на инфузията.

Инфузионният разтвор на sodium hydrogencarbonate 4.2% Ph.Hg. (натриев бикарбонат), смесен с инжекционния разтвор Еметрон, може да предизвика коагулация.

Инжекционният разтвор ондансетрон не трябва да се прилага в същата спринцовка или инфузионна банка едновременно с каквито и да било други лекарства, освен изброените в т. 4.5.



6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Лекарството трябва да се съхранява във външната картонена кутия, защитено от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Ампули 2 ml от безцветно стъкло. По 5 ампули в една сгъната картонена кутия.

6.6. Инструкции за употреба/манипулиране

Не са необходими специални инструкции за манипулиране.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21.
Hungary

8. НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА

5630 (Унгария)

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

1997 (Унгария)

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

17 септември 2003

