

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	1455 / 20.03.08
Одобрено:	14 / 11.03.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сетронон 2mg/ml инжекционен разтвор
Setronon 2mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ампула (от 2 ml) Сетронон 2mg/ml инжекционен разтвор съдържа 4 mg ондансетрон под формата на хидрохлорид дихидрат (*ondansetron as hydrochloride dihydrate*)

1 ампула (от 4 ml) Сетронон 2mg/ml инжекционен разтвор съдържа 8 mg ондансетрон под формата на хидрохлорид дихидрат (*ondansetron as hydrochloride dihydrate*)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Сетронон се прилага при овладяването на гадене и повръщане, предизвикано от цитостатична химиотерапия или лъчетерапия и за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Гадене и повръщане, предизвикани от цитотоксична химиотерапия и лъчетерапия

Възрастни:

Еметогенният потенциал на противотуморното лечение варира в зависимост от използваните дози и схемите на химиотерапия и лъчетерапия. Пътят на въвеждане и дозата на Сетронон се движат в рамките на 8-32 mg и се избират, както е показано по долу.

При повечето пациенти 8 mg ондансетрон се прилагат бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди лечението, последвани от 8 mg 12 часа по-късно.

За да се предотврати отложено или продължително повръщане след първите 24 часа, приемът на Сетронон трябва да продължи до 5 дни след провеждането на химио- или лъчетерапия.

За пациенти, подложени на високо еметогенна химиотерапия, например високи дози цисплатина, Сетронон може да бъде прилаган по следните схеми на дозиране по време на първите 24 часа от химиотерапията в зависимост от тежестта на оплакванията:

- Единична доза от 8 mg, приложена бавно интравенозно 1-2 часа преди лечението.
- Доза от 8 mg, приложена бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди лечението, последвана от още две интравенозни или интрамускулни дози от по 8 mg на интервал от 2-4 часа, или инфузионно – 1 mg/ час в продължение на 24 часа.
- Единична доза от 32 mg, разрежена с 50-100 ml физиологичен разтвор или друг съвместим инфузионен разтвор, приложена като инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути непосредствено преди химиотерапия.

Ефективността на Сетронон при високо еметогенна химиотерапия би могла да бъде повишена чрез интравенозното прилагане на единична доза от 20 mg дексаметазон натриев фосфат преди химиотерапията.

Деца на възраст над 2 години:

Сетронон може да се прилага интравенозно като единична доза от 5 mg/m² непосредствено преди химиотерапия, последвани от 4 mg перорално 12 часа по-късно. Пероралният прием на 4mg два пъти дневно трябва да продължи до 5 дни след курса химиотерапия.



Постоперативно гадене и повръщане

Възрастни:

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане Сетронон може да се прилага интрамускулно или бавно интравенозно в дозировка 4 mg по време на въвеждане на анестезията.

За лечението на настъпило постоперативно гадене и повръщане е препоръчително интравенозно или интрамускулно приложение на 4 mg Сетронон.

Деца на възраст над 2 години:

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти, подложени на хирургична интервенция с обща анестезия, Сетронон може да се прилага бавно интравенозно на дози от 0,1 mg/kg с максимална доза 4 mg преди или след включване на анестезията.

За лечение на настъпило постоперативно гадене и повръщане, Сетронон може да се прилага чрез бавно интравенозно инжектиране на дози от 0,1 mg/kg с максимална доза 4 mg.

Данните за употребата на Сетронон при предотвратяването и лечението на постоперативно гадене и повръщане при деца под 2 години са ограничени.

По-възрастни пациенти:

Опитът с прилагането на Сетронон за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане, при по-възрастни пациенти, е ограничен. Въпреки това Сетронон се отличава с добра поносимост при пациенти на възраст над 65 години, подложени на химиотерапия.

Пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания:

При пациенти с чернодробни увреждания не е необходима промяна на дозовия режим и пътя на въвеждане. При нарушение на чернодробната функция е препоръчително да не се надвишава дневна доза от 8 mg.

4.3. Противопоказания

Сетронон е противопоказан при доказана свръхчувствителност към ондансетрон или друг селективен 5-HT₃-рецепторен антагонист.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност при пациенти, проявявали свръхчувствителност към други селективни 5-HT₃-рецепторни антагонисти.

Тъй като Сетронон увеличава времето за пасаж през дебелото черво, пациентите с признаци на субакутна чревна обструкция трябва да бъдат мониторирани по време на лечението.

Много рядко и предимно при интравенозно приложение на ондансетрон са наблюдавани преходни ЕКГ промени, включително удължаване на QT интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с ритъмни и проводни нарушения, пациенти, приемащи антиаритмични лекарства или бета адренергични блокери, както и при пациенти с електролитни нарушения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни ондансетрон да индуцира или инхибира метаболизма на други, едновременно приемани лекарствени продукти. Проучванията показват, че не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия с алкохол, темазепам, фуросемид, трамадол и пропофол.

Ондансетрон се метаболизира от следните групи чернодробни ензими: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2.

Поради участието на повече от една група CYP-450 ензими в метаболизма на ондансетрон инхибирането или понижената активност на една от групите (напр. при генетично-обусловена недостатъчност на CYP2D6) обикновено се компенсират от останалите и се проявява в малка или незначителна промяна в клирънс на ондансетрон или необходимата дозировка.

Фенитоин, карбамазепин and рифампицин: При пациенти, приемали мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин and рифампицин), се наблюдава повишен клирънс и понижени плазмени концентрации на ондансетрон.

Трамадол: Проучванията показват, че ондансетрон може да понижи аналгетичния ефект на трамадол.

4.6. Бременност и кърмене



За ондансетрон няма клинични данни за експозирани бременности. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Въпреки това употребата на Сетронон при бременност не се препоръчва.

Изследванията върху животни показват, че ондансетрон преминава в кърмата. По тази причина не е препоръчително майки, лекувани с Сетронон да кърмят по време на терапията.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сетронон не влошава психомоторните тестове и не предизвиква седация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\,000$), включително единични съобщения. Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции обикновено се определят от данните от клиничните изпитвания. Резултатите от групата, приемала плацебо също са взети предвид. Редките и много редки нежелани лекарствени реакции в повечето случаи са определени от постмаркетинговите спонтанни съобщения.

При стандартно препоръчаните дози на ондансетрон, в съответствие с показанията и лекарствената форма, са определени следните честоти на нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на имунната система

Редки: Бързи реакции на свръхчувствителност, понякога тежки, включително анафилаксия.

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие.

Нечести: Наблюдавани са припадъци, двигателни нарушения (включително екстрапирамидни реакции като дистонични реакции, нистагъм и дискинезия без окончателни доказателства за трайни клинични последици).

Редки: Световъртеж по време на бързо интравенозно приложение.

Нарушения от страна на очите

Редки: Преходни зрителни смущения (напр. замъглено виждане), предимно при интравенозно приложение.

Много редки: Преходна слепота, предимно при интравенозно приложение.

При болшинството от докладваните случаи слепотата отшумява за по-малко от 20 минути. Повечето от пациентите са били подложени на химиотерапия, включваща цисплатина. При някои от случаите е докладван кортикален произход на преходната слепота.

Нарушения в сърдечната дейност

Нечести: Аритмии, болки в гърдите със или без понижаване на ST сегмента, брадикардия.

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Нечести: Хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хълцане

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Констипация

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Асимптоматично повишаване на стойностите, получени от чернодробните функционални тестове.*

*Тези резултати са наблюдавани обикновено при пациенти, подложени на химиотерапия с цисплатина.

Общи нарушения и от страна на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на интравенозното инжектиране

4.9. Предозиране



Предозиране със Сетронон настъпва рядко. Признаците на предозиране включват зрителни нарушения, запек, хипотония, синкоп с преходен AV блок от втора степен. Тези симптоми отшумяват напълно. Няма специфичен антидот за Сетронон и в случай на предозиране е препоръчително прилагането на симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Ондансетрон е мощен, високо селективен 5-HT₃-рецепторен антагонист. Точният механизъм на действие на контрола върху гаденето и повръщането не е известен. Химиотерапевтиците и лъчетерапията биха могли да предизвикат освобождаване на 5-HT в тънките черва, което рефлекторно инициира повръщане чрез активиране на аферентните вагусови разклонения през 5HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира иницирането на този рефлекс. Активирането на аферентните вагусови разклонения може да предизвика освобождаване на 5-HT в area postrema, локализирана в долната част на четвъртия вентрикул, като по този начин се предизвиква повръщане по централен механизъм. Ефектът на Сетронон върху овладяването на индуцираните от химиотерапия и лъчетерапия гадене и повръщане се дължи на антагонизъм спрямо 5-HT₃-рецепторите, разположени върху неврони от периферната и централната нервна система. Механизмите на действие при постоперативното гадене и повръщане не са известни, но може би са общи с цитотоксично индуцираните гадене и повръщане.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием ондансетрон претърпява пасивна и пълна абсорбция в гастроинтестиналния тракт и е подложен на first pass метаболизъм. Пикова плазмена концентрация от 30 ng/ml се достига в рамките на час и половина след приема на доза от 8 mg. За дози над 8 mg, повишаването на нивата на ондансетрон в системното кръвообращение след прилагането на еднократна доза е по-високо от пропорционалното. Това може да доведе до понижаване на first pass метаболизма след перорален прием на по-високи дози. Присъствието на храна леко повишава бионаличността след перорален прием, но антиацидните лекарствени продукти не и влияят. Проучванията при здрави възрастни доброволци показват леко, но без клинична значимост, възрастово обусловено повишаване на бионаличността (65%) и плазмения полуживот (5 часа) на ондансетрон. Установени са разлики в разпределението на ондансетрон в зависимост от пола. При жените нивата на абсорбция на перорално приета доза са повишени, а клирънса и обема на разпределение са понижени. Нивата на разпределение след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение са сходни с време на полуживот около 3 часа и обем на разпределение около 140 L. Еквивалентни системни нива са установени след интрамускулно и интравенозно приложение на ондансетрон.

4 mg ондансетрон приложени като венозна инфузия в рамките на 5 минути водят до пикова плазмена концентрация от 65 ng/ml. След интрамускулно приложение пикови плазмени концентрации от 25 ng/ml се достигат за 10 минути.

Ондансетрон не се отличава с висока степен на свързване с плазмените протеини (70 – 76%). Метаболизира се основно в черния дроб в резултат от множество ензимни реакции. По-малко от 5% се отделят непроменени чрез урината. Отсъствието на ензима CYP2D6 (дебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на ондансетрон. Фармакокинетичните свойства на ондансетрон не се променят след повторен прием.

При проучване, включващо 21 пациента на възраст между 3 и 12 години, подложени на селективна хирургична интервенция с обща анестезия, абсолютните нива на клирънса и обема на разпределение на Сетронон след единично интравенозно въвеждане на 2 mg (3-7 години) или 4mg (8-12 години) са понижени. Промяната е в зависимост от възрастта като клирънсовите нива намаляват от 300 ml/min при 12-годишните до 100 ml/min при 3-годишните. Обемът на разпределение намалява съответно от 75 L при 12-годишните до 17 L при 3-годишните. Определянето на дозировката според теглото (0,1 mg/kg с максимална доза до 4 mg) компенсира тези промени и е ефективно по отношение на намаляването на системната експозиция при педиатрични пациенти.



При пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс 15-60 ml/min), в резултат от интравенозно приложение, се наблюдава понижаване едновременно на системния клирънс и обема на разпределение, което води до леко, но без клинично значение, повишаване на стойността на времето на полуетиминиране (5,4 часа). Проучване върху пациенти с тежки бъбречни увреждания, редовно нуждаещи се от хемодиализа (изследвани между диализните курсове), показва, че след интравенозно приложение не настъпват значими промени във фармакокинетиката на ондансетрон.

Проучванията при по-възрастни пациенти и такива с бъбречни увреждания са ограничени до интравенозно и перорално приложение.

След перорално, интрамускулно и интравенозно приложение на ондансетрон при пациенти с чернодробни увреждания, се наблюдава значимо понижаване на системния клирънс, като се удължава времето на полуетиминиране (15-32 часа), а оралната бионаличност е близка до 100% в резултат от понижения предсистемен метаболизъм.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма допълнителни предклинични данни за безопасност, различни от вече описаните в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Лимонена киселина монохидрат

Натриев цитрат

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2. Физико-химични несъвместимости

Сетронон 2mg/ml инжекционен разтвор не бива да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на защитено от светлина място!

6.5. Данни за опаковката

5 ампули от 2 ml в блистер, опаковани в картонена кутия.

5 ампули от 4 ml в блистер, опаковани в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Сетронон инжекционен разтвор не трябва да се автоклавира.

Съвместимост с разтвори за интравенозно приложение:

Сетронон инжекционен разтвор трябва да се смесва само с препоръчаните разтвори за интравенозно приложение:

- Разтвор на натриев хлорид за венозно вливане 0,9% w/v



- Разтвор на глюкоза за венозно вливане 0,5% w/v
- Разтвор на манитол за венозно вливане 10% w/v
- Рингер
- Разтвор на калиев хлорид 0,3% w/v и натриев хлорид 0,9% w/v за венозно вливане
- Разтвор на калиев хлорид 0,3% w/v и глюкоза за венозно вливане 5% w/v

Съгласно добрата фармацевтична практика, смесването на Сетронон инжекционен разтвор с разтворите за интравенозно приложение трябва да става непосредствено преди инфузията.

Проведени са изследвания за съвместимост, като са използвани инфузионни сакове и инструменти от PVC. Счита се, че подходяща стабилност би могла да се постигне и с инфузионни сакове от полиетилен или стъклени бутилки от тип I.

Разрежданията на Сетронон с натриев хлорид 0,9% w/v или глюкоза 5% w/v са стабилни в полипропиленови спринцовки. Счита се, че комбинацията от Сетронон и други подходящи разтвори за интравенозно приложение ще бъде стабилна в полипропиленови спринцовки.

Съвместимост с други лекарствени продукти:

Сетронон може да се прилага чрез интравенозна инфузия 1 mg/час от инфузионни сакове или спринцовки. Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно със Сетронон с помощта на един и същ набор за приложение на ондансетрон в концентрация от 16 до 160 µg/ml (например 8 mg/500 ml и съответно 8 mg/50 ml):

Цисплатина: Концентрации до 0,48 mg/ml (например 240 mg в 5 ml), прилагани от 1 до 8 часа.

5-флуороурацил: Концентрации в рамките на 0,8 mg/ml (например 2,4 g в 3 l или 400 mg в 500 ml), прилагани със скорост най-малко 20 ml/ час (500 ml за 24 часа).

По-високи концентрации на 5-флуороурацил могат да доведат до преципитация на ондансетрон.

Инфузионният разтвор на 5-флуороурацил може да съдържа до 0,045 w/v магнезиев хлорид в допълнение към други, съвместими помощни вещества.

Карбоплатин: Концентрации от 0,18 mg/ml до 9,9 mg/ml (например 90 mg в 500 ml до 990 mg в 100ml), приложени в продължение на 10 минути до 1 час.

Етопозид: Концентрации от 0,14 mg/ml до 0,25 mg/ml (например 72 mg в 500 ml до 250 mg в 1 l), приложени в продължение на 30 минути до 1 час.

Цефтазидим: Дози в интервала от 250 mg до 2000 mg, разтворени във вода за инжекции ВР, както е препоръчано от производителя (например 2,5ml за 250mg и 10ml за 2g цефтазидим), приложени като интравенозен болус в рамките на 5 минути.

Циклофосфамид: Дози в интервала от 100mg до 1g, разтворени във вода за инжекции ВР, 5ml за 100mg циклофосфамид, както е препоръчано от производителя, приложени като интравенозен болус в рамките на 5 минути.

Доксорубицин: Дози в интервала от 10 -100 mg, разтворени във вода за инжекции ВР, 5 ml за 100 mg циклофосфамид, както е препоръчано от производителя, приложени като интравенозен болус в рамките на 5 минути.

Дексаметазон: Дексаметазон натриев фосфат 20 mg може да се приложи бавно интравенозно в продължение на 2-5 минути, като се използва един и същ набор за приложение заедно с 8 или 32 mg Сетронон разреден в 50-100 ml подходящ за инжектиране разтвор, в продължение на 15 минути.

Съвместимостта между дексаметазон натриев фосфат и ондансетрон е доказана като потвърждение на едновременното им прилагане в концентрации 32 µg – 2,5 mg/ml дексаметазон натриев фосфат и 8 µg – 1 mg/ml ондансетрон.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pliva Ljubljana d.o.o.
 Pot k sejmišču 35
 1231 Ljubljana - Črnuče
 Словения
 Тел: +385 1 37 20 000
 Факс: +385 1 61 11 835



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-11852 / 14.11.2005

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 ноември 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2008 г.

