КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20220139
Разрешение № 73012 / 28-09-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ондансетрон Калцекс 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Ondansetron Kalceks 2 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 2 mg ондансетрон (ondansetron) като ондансетронов хидрохлорид дихидрат (ondansetron hydrochloride dihydrate).
Всяка ампула от 2 ml съдържа 4 mg ондансетрон (ondansetron) като ондансетронов хидрохлорид дихидрат (ondansetron hydrochloride dihydrate).
Всяка ампула от 4 ml съдържа 8 mg ондансетрон (ondansetron) като ондансетронов хидрохлорид дихидрат (ondansetron hydrochloride dihydrate).

Помощно вещество с известно действие
Всеки ml разтвора съдържа 3,52 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия).
Бистър, безцветен разтвор, свободен от видими частици.
Осмолалитет 270-310 mOsmol/kg
pH на разтвора е 3,0-4,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни
Ондансетрон е показан за лечение на гадене и повръщане, предизвикано от цитотоксична химиотерапия и лъчетерапия, както и за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане.

Педиатрична популация
При деца над 6 месеца и юноши ондансетрон е показан за лечение на гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия.
При деца над 1 месец и юноши ондансетрон е показан за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Еметогенният потенциал на цитостатичната или лъчетерапията варира в зависимост от нивото на дозата и терапевтичния режим. Изборът на дозов режим трябва да се прави съобразно тежестта на еметогенния потенциал на терапията.

Ондансетрон се предлага и за перорално приложение и позволява индивидуално адаптиране на дозата. За перорално приложение се обърнете към информацията за съответния продукт.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * БЪЛГАРИЯ * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възрастни

Гадене и повръщане причинени от химиотерапия и лъчетерапия

Препоръчителната доза е 8 mg ондансетрон интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.) непосредствено преди химиотерапия или лъчетерапия.

При силно еметогенна химиотерапия може да се прилага максимална начална доза от 16 mg като интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.
Еднократна доза, по-голяма от 16 mg, не трябва да се дава поради дозозависимо нарастване на риска от удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.4).

Ефикасността на ондансетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде повишена чрез добавяне на единична доза от 20 mg дексаметазонов натриев фосфат, приложена преди химиотерапията.

Интравенозните дози, по-големи от 8 mg и до максимална доза от 16 mg, трябва да се разреждат в 50-100 ml от 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза или друг съвместим инфузионен разтвор (вж. точка 6.6), като инфузията трябва да е в продължение на не по-малко от 15 минути.

Дози ондансетрон от 8 mg или по-малки не трябва да се разреждат и могат да се прилагат като бавна интрамускулна инжекция или интравенозна инфузия за не по-малко от 30 секунди.

Началната доза ондансетрон може да бъде последвана от две допълнителни 8 mg интравенозни или интрамускулни дози с интервал от 2 до 4 часа или непрекъсната инфузия от 1 mg/час в продължение на 24 часа.

За предпазване от забавено или продължително повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение с ондансетрон.

Общата максимална дневна доза за възрастни е 32 mg.

Постоперативно гадене и повръщане

За да се предотврати постоперативно гадене и повръщане, препоръчителната доза е 4 mg ондансетрон като еднократна доза, приложена чрез интрамускулно или бавно интравенозно инжектиране при въвеждане в анестезия.
За лечение на съществуващо следоперативно гадене и повръщане се препоръчва еднократна доза от 4 mg, приложена чрез интрамускулно или бавно интравенозно инжектиране.

Педиатрична популация

Гадене и повръщане причинени от химиотерапия и лъчетерапия при деца и юноши от 6 месеца до 17 години

Дозата може да бъде изчислена въз основа на телесната повърхност или телесното тегло. При педиатрични клинични проучвания ондансетрон е прилаган чрез интравенозна инфузия, разредена в 25 до 50 ml натриев хлорид или друг съвместим инфузионен разтвор (вж. точка 6.6). Продължителността на инфузията не трябва да е по-кратка от 15 минути.

Дозиране на базара на телесната повърхност

Ондансетрон трябва да се прилага непосредствено преди химиотерапията като еднократна, интравенозна доза от 5 mg/m^2 телесна повърхност. Интравенозната доза не трябва да надвишава

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8 mg. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 1). Да не се надвишава дозата за възрастни.

Таблица 1 Дозиране на базата на телесната повърхност за деца и юноши от 6 месеца до 17 години

Телесна повърхност	Ден 1	Дни 2-6
<0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. и 2 mg перорално* след 12 часа	2 mg перорално* на всеки 12 часа
≥0,6 m^2 to ≤1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. и 4 mg перорално* след 12 часа	4 mg перорално* на всеки 12 часа
>1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. или 8 mg i.v. и 8 mg перорално* след 12 часа	8 mg перорално* на всеки 12 часа

* Трябва да се използва подходяща перорална лекарствена форма (напр. сироп, перорален разтвор, таблетки).

Дозиране на базата на телесно тегло

Ондансетрон трябва да се прилага непосредствено преди химиотерапията като единична интравенозна доза от 0,15 mg/kg тегло. Интравенозната доза не трябва да надвишава 8 mg. На ден 1 могат да се дадат още две интравенозни дози през интервали от 4 часа. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 2). Да не се надвишава дозата за възрастни.

Таблица 2 Дозиране на базата на телесното тегло за деца и юноши от 6 месеца до 17 години

Телесно тегло	Ден 1	Дни 2-6
≤10 kg	До 3 дози 0,15 mg/kg i.v. на всеки 4 часа	2 mg перорално* на всеки 12 часа
>10 kg	До 3 дози 0,15 mg/kg i.v. на всеки 4 часа	4 mg перорално* на всеки 12 часа

* Трябва да се използва подходяща перорална лекарствена форма (напр. сироп, перорален разтвор, таблетки).

Постоперативно гадене и повръщане при деца и юноши от 1 месец до 17 години

За профилактика на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти, подложени на обща анестезия, може да се прилага единична доза ондансетрон чрез бавна интравенозна инжекция (не по-малко от 30 секунди) в доза от 0,1 mg/kg (до максимална доза от 4 mg) преди, по време на или след въвеждане в анестезия или след операцията.
За лечение на съществуващо следоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти се препоръчва доза 0,1 mg/kg (до максимална доза от 4 mg) ондансетрон, прилагана чрез бавна интравенозна инжекция.

Пациенти в старческа възраст ≥ 65 години

Гадене и повръщане причинени от химиотерапия и лъчетерапия

При пациенти на възраст 65 години или повече всички интравенозни дози трябва да се разреждат и да се вливат в продължение на 15 минути. Ако е необходимо многократно дозиране, те трябва да се дават с интервал най-малко 4 часа.

При пациенти на възраст 65 до 74 години началната доза от 8 mg или 16 mg може да се прилага като инфузия в продължение на 15 минути. Тя може да бъде последвана от две допълнителни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

дози от 8 mg, прилагани като инфузия в продължение на 15 минути и дадени на интервал не по-малко от 4 часа.

При пациенти на възраст 75 години или повече началната доза ондансетрон, прилагана под формата на инфузия в продължение на 15 минути, не трябва да надвишава 8 mg. Тя може да бъде последвана от две допълнителни интравенозни дози от 8 mg, прилагани интравенозно в продължение на 15 минути и дадени с интервал не по-малко от 4 часа (вж. точка 5.2).

Постоперативно гадене и повръщане

Опитът с употребата на ондансетрон за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане при хора в старческа възраст е ограничен. Въпреки това, ондансетрон се понася добре от пациенти над 65 години.

Пациенти с чернодробно увреждане
Клирънсът на ондансетрон е значително намален, а серумният полуживот значително удължен при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти не трябва да се надвишава общата дневна доза от 8 mg.

Пациенти с бъбречно увреждане
Не се изисква промяна на дозата, честотата на дозиране или начин на приложение.

Бавни метаболизатори на спартеин/дебризоквин
Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при пациенти, класифицирани като "лоши метаболизатори" на спартеин и дебризоквин. Следователно, при тези пациенти многократното приложение ще доведе до нива на експозиция на лекарства, не по-различни от тези на общата популация. Не е необходима промяна на дневната доза или честотата на дозиране.

Съвместимост с други лекарства

Ондансетрон може да се прилага чрез интравенозна инфузия (1 mg/h). Въпреки че ондансетрон не трябва да се смесва едновременно с други лекарствени продукти по време на инфузията, следните лекарствени продукти могат да се прилагат през Y-порта на инфузионната система, доставяща ондансетрон при концентрации от 16 до 160 микрограма/ml (напр. 8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml, съответно).

- **Цисплатин:** Концентрации до максимум 0,48 mg/ml (напр. 240 mg в 500 ml) могат да се прилагат в продължение на 1 до 8 часа.
- **5-флуороурацил:** Концентрации до максимум 0,8 mg/ml (напр. 2,4 g в 3 литра или 400 mg в 500 ml), прилагани със скорост най-малко 20 ml/час (500 ml/24 часа). По-високите концентрации на 5-флуороурацил могат да причинят преципитация на ондансетрон. Инфузията с 5-флуороурацил може да съдържа до 0,045% магнезиев хлорид в допълнение към други помощни вещества, за които е доказано, че са съвместими.
- **Карбоплатин:** 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), прилагани в продължение на 10 минути до един час.
- **Етопозид:** Концентрации в диапазона от 0,144 mg/ml до 0,25 mg/ml (напр. 72 mg в 500 ml до 250 mg в 1000 ml), прилагани в продължение на 30 минути до един час.
- **Цефтазидим:** Дози в диапазона от 250 mg до 2000 mg, разтворени с вода за инжекции, както е препоръчано от производителя (напр. 2,5 ml за 250 mg и 10 ml за 2 g цефтазидим) и приложени като интравенозна болусна инжекция за около 5 минути.
- **Циклофосфамид:** Дози в диапазона от 100 mg до 1 g, разтворени с вода за инжекции (5 ml на 100 mg циклофосфамид), както е препоръчано от производителя и приложени като интравенозна болусна инжекция за около 5 минути.
- **Доксорубицин:** Дози в диапазона 10-100 mg, разтворени с вода за инжекции (5 ml на 10 mg доксорубицин), както се препоръчва от производителя и се прилага като интравенозна болусна инжекция за приблизително 5 минути.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

– **Дексаметазонов натриев фосфат:** Дексаметазонов натриев фосфат 20 mg може да се прилага като бавна интравенозна инжекция в продължение на 2-5 минути през Y-порта на инфузионната система, доставящ 8 mg или 16 mg ондансетрон, разреден в 50-100 ml съвместим инфузионен разтвор за приблизително 15 минути. Доказана е съвместимост между дексаметазонов натриев фосфат и ондансетрон в подкрепа на прилагането на тези лекарства чрез един и същи наборза приложение, водещ до концентрации от 32 микрограма/ml до 2,5 mg/ml за дексаметазонов натриев фосфат и 8 микрограма/ml до 1 mg/ml за ондансетрон.

Начин на приложение

Интравенозно или интрамускулно приложение.
Ондансетрон Калцекс може да се прилага като бавна интравенозна инжекция или бавна интравенозна инфузия или интрамускулно инжектиране.
За инструкции за разреждане на лекарствения продукт преди приложение и съвместими разтвори, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

При свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Съобщава се за тежка хипотония и загуба на съзнание, когато ондансетрон се прилага едновременно с апоморфин хидрохлорид.
Едновременното приложение с апоморфин е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност са докладвани при пациенти с доказана свръхчувствителност към други селективни 5-HT_3 рецепторни антагонисти.

Респираторните събития трябва да се лекуват симптоматично и лекарите трябва да им обръщат специално внимание, тъй като те могат да се признак на реакции на свръхчувствителност.

Ондансетрон предизвиква удължаване на QT-интервала по зависим от дозата начин (вж. точка 5.1). Освен това, в след-регистрационния период са съобщени случаи на *torsade de pointes* при употребата на ондансетрон. Ондансетрон трябва да се избягва при пациенти с вроден синдром на удължен QT-интервал. Ондансетрон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да развият удължаване на QT-интервала, включително пациенти с електролитни нарушения, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT-интервала или електролитни нарушения.

Съобщава се за случаи на миокардна исхемия при пациенти, лекувани с ондансетрон. При някои пациенти, особено в случай на интравенозно приложение, симптомите се появяват непосредствено след приложение на ондансетрон. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите на миокардна исхемия.

Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на ондансетрон.
Следователно трябва да се внимава при прилагането на ондансетрон на пациенти с аритмии или нарушения на сърдечната проводимост, както и на пациенти, лекувани с антиаритмични средства или бета-блокери, и пациенти със значителен електролитен дисбаланс.

След едновременното приложение на ондансетрон и други серотонинергични агенти е описан серотонинов синдром (вж. точка 4.5). Ако едновременното лечение с ондансетрон и други серотонинергични средства е клинично обосновано, се препоръчва подходящо наблюдение на пациента.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Тъй като ондансетронът може да увеличи времето за преминаване на пасажа през дебелото черво, се препоръчва повишено внимание при пациенти с нарушена подвижност на червата (или чревна обструкция). Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за чревната функция.

При пациенти с хирургично отстраняване на сливиците и аденоидите, предотвратяването на гадене и повръщане с ондансетрон може да маскира окултно кървене. Следователно такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани след приложението на ондансетрон.

Педиатрична популация
Педиатричните пациенти, получаващи ондансетрон с хепатотоксични химиотерапевтични средства, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нарушена чернодробна функция.

Помощни вещества
Този лекарствен продукт съдържа 3,52 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,18 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни, че ондансетрон индуцира или инхибира метаболизма на други лекарства, които се прилагат едновременно с него. Специфични проучвания показват, че няма взаимодействия, когато ондансетрон се прилага с алкохол, темазепам, фуроземид, алфентанил, трамадол, морфин, лидокаин, тиопентал или пропофол.

Ондансетрон се метаболизира чрез няколко чернодробни цитохром P450 ензима (CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2). Тъй като голям брой чернодробни ензими участват в разграждането на ондансетрон, рискът от конкурентни метаболитни взаимодействия е нисък и ензимното инхибиране или намалената активност на ензима системи (напр. генетичен дефицит на CYP2D6) се компенсира от другите ензимни системи; като резултат, дори в тези случаи, общият клирънс на ондансетрон е почти непроменен.

Трябва да се внимава, когато ондансетрон се прилага едновременно с активни вещества, които удължават QT-интервала, защото това може да доведе до допълнително удължаване на QT-интервала и/или до електролитни дисбаланси. Употребата на ондансетрон с удължаващи QT интервала лекарствени продукти може допълнително да удължи QT-интервала. Едновременната употреба на ондансетрон с кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини (като доксорубицин, даунорубицин) или трастузумаб), антибиотици (като еритромицин), антимикотици (като кетоконазол), антиаритмици (като амиодарон) и бета-блокери (като атенолол или тимолол) могат да увеличат риска от аритмии (вж. точка 4.4).

Апоморфин
Съобщава се за тежка хипотония и загуба на съзнание, когато ондансетрон се прилага с апоморфин хидрохлорид. Едновременната употреба с апоморфин е противопоказана (вж. точка 4.3).

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин
При пациенти, лекувани с мощни индуктори на CYP3A4 (т.е. фенитоин, карбамазепин или рифампицин), пероралният клирънс на ондансетрон е повишен и концентрациите на ондансетрон в кръвта са намалени.

Серотонергични активни вещества (напр. SSRIs и SNRIs)
Съобщава се за серотонинов синдром (включително променен психичен статус, автономна нестабилност и невромускулни нарушения) след едновременна употреба на ондансетрон и други серотонергични лекарствени продукти, включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

и инхибитори на обратното захващанена серотонин и норадреналин (Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors, SNRIs) (вж. точка 4.4).

Трамадол
Две малки проучвания за взаимодействията показват, че ондансетрон може да намали аналгетичния ефект на трамадол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Въз основа на опита при хора от епидемиологични проучвания се подозира, че ондансетрон причинява орофациални малформации, когато се прилага през първия триместър на бременността.
В едно кохортно проучване, включващо 1,8 милиона бременни жени, употребата на ондансетрон през първия триместър е свързана с повишен риск от цепка на устната, челюстта и небцето (3 допълнителни случая на 10 000 лекувани жени; коригиран относителен риск, 1,24, (95% CI 1,03-1.48)).
Наличните епидемиологични проучвания за сърдечни малформации показват противоречиви резултати. Изследванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност.
Ондансетрон не трябва да се използва през първия триместър на бременността.

Кърмене
Не е известно дали ондансетрон се екскретира в кърмата. Няма налични данни за влиянието на ондансетрон върху кърмачето или върху производството на кърма. Доказано е обаче, че ондансетрон се екскретира в майчиното мляко на лактиращи животни (плъхове). Поради това се препоръчва кърменето да се прекрати преди лечението с ондансетрон.

Фертилитет
Ондансетрон няма ефект върху фертилитета.

Жени с детероден потенциал
Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на контрацепция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ондансетрон Калцекс не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.
При психомоторни тестове ондансетрон не влошава производителността и не причинява седация. Фармакологията на ондансетрон не предвижда вредно въздействие върху такива дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове (според базата данни MedDRA) и честота (всички съобщени събития). Честотите са дефинирани както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести, чести и нечести нежелани реакции обикновено се определят от данните от клиничните изпитвания; беше взета предвид честотата на нежеланите реакции при плацебо. Редките и много редки нежелани реакции обикновено са определени въз основа на спонтанни съобщения от постмаркетинговия период.

Съобразно стандартните препоръчителни дози за ондансетрон са изчислени следните честоти:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност бърз тип, които понякога могат да бъдат сериозни, включително анафилаксия.

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие.

Нечести: припадъци, наблюдавани са двигателни нарушения (включително екстрапирамидни реакции, дистонични реакции, окулогирична криза и дискинезия) без категорични доказателства за трайни клинични последствия.

Редки: световъртеж, главно при твърде бързо интравенозно приложение.

Нарушения на очите

Редки: преходни зрителни нарушения (напр. замъглено зрение) главно при твърде бързо i.v. приложение.

Много редки: преходна слепота, главно при i.v. приложение.

В повечето случаи на слепота пълното възстановяване е наблюдавано в рамките на 20 минути. Повечето пациенти са получавали химиотерапевтични средства, които включват цисплатин. Някои случаи на преходна слепота са от кортикален произход.

Сърдечни нарушения

Нечести: болка в гърдите със или без депресия на ST сегмент на ЕКГ, брадикардия и аритмии.

Редки: удължаване на QT-интервала (включително *torsade de pointes*).

Неизвестни: Миокардна исхемия (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения

Чести: усещане за топлина или горещи вълни.

Нечести: хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация.

Неизвестни: сухота в устата.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: асимптоматично повишаване на чернодробните функционални тестове. Тези събития се наблюдават често при пациенти, получаващи химиотерапия с цисплатин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: зачервяване.

Много редки: токсичен кожен обрив, включително токсична епидермална некролиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: локални реакции след i.v. приложение.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите ефекти при деца и юноши е сравним с този, наблюдаван при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци
Опитът с предозиране с ондансетрон е ограничен. Все пак, при случайно предозиране могат да се очакват следните симптоми на интоксикация: зрителни нарушения, тежък запек, хипотония и вазовагален епизод с преходен AV блок от втора степен. Във всички случаи симптомите изчезват напълно.
Ондансетрон удължава QT интервала по дозозависим начин. В случай на предозиране се препоръчва ЕКГ мониторинг.

Педиатрична популация
Педиатрични случаи, съответстващи на серотонинов синдром, са докладвани след неволно предозиране с ондансетрон през устата (превишено изчисление на пероралната доза от 4 mg/kg) при кърмачета и деца на възраст от 12 месеца до 2 години.

Лечение
Няма специфичен антидот за ондансетрон. В случай на подозрение за предозиране, трябва да се приложи симптоматична и поддържаща терапия според случая.
По-нататъшното лечение трябва да бъде по клинични показания или според препоръките на националния център по интоксикации, когато има такива.

Употребата на ипекакуана за лечение на предозиране с ондансетрон не се препоръчва, тъй като е малко вероятно пациентите да реагират поради антиеметичното действие на самия ондансетрон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици, антагонисти на серотониновите 5-HT_3 рецептори.
АТС код: A04AA01

Механизъм на действие
Ондансетрон е мощен, високоселективен 5-хидрокситриптамин 3 (5-HT_3) рецепторен антагонист. Точният му механизъм на действие при контрол на гаденето и повръщането не е известен.
Химиотерапевтичните агенти с цитотоксичен ефект и лъчетерапията могат да предизвикат освобождаване на 5HT (серотонин) в тънките черва, като по този начин отключват рефлекс на повръщане чрез активиране на аферентни вагусни влакна чрез 5-HT_3 рецептори. Ондансетрон блокира инициирането на този рефлекс.
Активирането на аферентните вагусни влакна може също да причини освобождаване на 5-HT (серотонин) в областта на *area postrema*, което допълнително стимулира повръщането чрез централни механизми. По този начин ефектът на ондансетрон при лечението на гадене и повръщане, предизвикано от цитотоксична химиотерапия и лъчетерапия, вероятно се дължи на конкурентния антагонизъм на 5-HT_3 рецепторите върху невроните, разположени както в периферната, така и в централната нервна система.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Механизмът на действие при следоперативно гадене и повръщане не е известен, но се предполага, че са подобни на тези при индуцирано от химиотерапия гадене и повръщане.

Фармакодинамични ефекти
Ондансетрон не променя плазмените концентрации на пролактин.

Удължаване на QT-интервала
Ефектът на ондансетрон върху QT-интервала е оценен в двойно сляпо, рандомизирано, плацебо и положително (моксифлоксацин) контролирано, кръстосано проучване при 58 здрави възрастни мъже и жени.
Дозите на ондансетрон са били 8 mg и 32 mg, приложени като венозна инфузия в продължение на 15 минути. При най-високата изпитвана доза от 32 mg, максималната средна (горна граница от 90% CI) разлика в QTcF от плацебо след промяна на изходното ниво е 19,6 (21,5) msec. При долната изпитвана доза от 8 mg, максималната средна (горна граница от 90% CI) разлика в QTcF от плацебо след промяна на изходното ниво е 5,8 (7,8) msec. В това проучване няма измервания на QTcF по-големи от 480 msec и удължаване на QTcF не е по-голямо от 60 msec. Не са наблюдавани значителни промени в измерените електрокардиографски PR или QRS интервали.

Клинична ефикасност

Педиатрична популация
Гадене и повръщане предизвикани от химиотерапия
Ефикасността на ондансетрон при контрола на повръщане и гадене, предизвикано от химиотерапия, е оценена в двойно-сляпо рандомизирано клинично проучване при 415 пациенти на възраст от 1 до 18 години (S3AB3006). В дните на химиотерапия пациентите са получавали или ондансетрон 5 mg/m^2 интравенозно и ондансетрон 4 mg перорално след 8 до 12 часа, или ондансетрон 0,45 mg/kg телесно тегло интравенозно и плацебо перорално след 8 до 12 часа. След химиотерапията и двете групи получават 4 mg разтвор на ондансетрон два пъти дневно в продължение на 3 дни. Пълният контрол на повръщането в най-лошия ден от химиотерапията е 49% (5 mg/m^2 интравенозно плюс 4 mg ондансетрон перорално) спрямо 41% (0,45 mg/kg интравенозно плюс плацебо орално).

Двойно сляпо рандомизирано плацебо контролирано проучване (S3AB4003) при 438 пациенти на възраст от 1 до 17 години демонстрира пълен контрол на повръщането в най-лошия ден от химиотерапията при: 73% от пациентите, когато ондансетрон се прилага интравенозно в доза 5 mg/m^2 интравенозно заедно с 2 до 4 mg дексаметазон перорално; 71% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган като разтвор в доза от 8 mg заедно с 2 до 4 mg дексаметазон перорално в дните на химиотерапия. След химиотерапията и двете групи получават 4 mg разтвор на ондансетрон два пъти дневно в продължение на 2 дни. Няма разлика в общата честота или по отношение на вида нежелани реакции, наблюдавани между двете групи на лечение.

Ефикасността на ондансетрон при 75 деца на възраст от 6 до 48 месеца е изследвана в отворено, несравнително проучване с едно рамо (S3A40320). Всички деца са получили три дози интравенозно ондансетрон (0,15 mg/kg телесно тегло всяка), приложени 30 минути преди началото на химиотерапията и след това на 4 и 8 часа след първата доза. Пълен контрол на повръщането е постигнат при 56% от пациентите.

Друго отворено, несравнително проучване с едно рамо (S3A239) с 28 деца изследва ефикасността на една интравенозна доза 0,15 mg/kg телесно тегло ондансетрон, последвано от две перорални дози ондансетрон от 4 mg за деца под 12 години и 8 mg за деца на възраст над 12 години. Пълен контрол на повръщането е постигнат при 42% от пациентите.

Постоперативно гадене и повръщане
Ефикасността на единична доза ондансетрон за профилактика на следоперативно гадене и повръщане е изследвана в двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване при 670 деца на възраст от 1 до 24 месеца (възраст след зачатието ≥44 седмици, тегло ≥3 kg)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

(S3A40323). Включените пациенти трябвало да бъдат подложени на планова операция под обща анестезия и имали ASA статус ≤ III. Единична доза ондансетрон 0,1 mg/kg телесно тегло е приложена в рамките на пет минути след въвеждането в анестезия. Делът на пациентите, които са имали поне един еметичен епизод през 24-часовия период на оценка, е по-голям при пациентите на плацебо, отколкото при тези, получаващи ондансетрон (28% срещу 11%, p <0,0001).

Проведени са четири двойно слепи, плацебо контролирани проучвания при 1469 пациенти от мъжки и женски пол (на възраст от 2 до 12 години), подложени на обща анестезия. Пациентите са рандомизирани или за единични интравенозни дози ондансетрон (0,1 mg/kg за педиатрични пациенти с тегло 40 kg или по-малко, 4 mg за педиатрични пациенти с тегло над 40 kg; брой пациенти = 735) или плацебо (брой пациенти = 734). Изследваният лекарствен продукт се прилага в продължение на поне 30 секунди, непосредствено преди или след въвеждането в анестезия. Ондансетрон е значително по-ефективен от плацебо за предотвратяване на гадене и повръщане. Резултатите от тези проучвания са обобщени в таблицата по-долу.

Проучване	Крайна точка	Ондансетрон %	Плацебо %	p-стойност
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	Липса на гадене	64	51	0,004
S3GT11	Липса на повръщане	60	47	0,004

CR = липса на еметични епизоди, предотвратяване или спиране

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на ондансетрон остават непроменени след многократно приложение.

Абсорбция
Максимални плазмени концентрации от 30 ng/ml се появяват приблизително 1,5 часа след перорално приложение на доза от 8 mg. След еднократно интрамускулно или интравенозно приложение на 4 mg ондансетрон, еквивалентни нива в кръвта се постигат в рамките на 10 минути.

Разпределение
Обемът на разпределение в стационарно състояние е приблизително 140 литра. 70-76% от ондансетрон се свързва с плазмените протеини

Биотрансформация и елиминиране
Ондансетрон се отстранява от системното кръвообращение чрез чернодробен метаболизъм по множество пътища. Липсата на ензима CYP2D6 (полиморфизмът на дебризоквина) няма ефект върху фармакокинетиката на ондансетрон. По-малко от 5% от абсорбираната доза се екскретира непроменена с урината. Елиминационният полуживот е около 3 до 5 часа.

Специални популации пациенти
Установени са полово обусловени различия в разпределението на ондансетрон. При жените се установява по-голяма скорост и степен на абсорбция след перорална доза и намален системен клирънс и обем на разпределение (коригирано спрямо теглото).

Деца и юноши (на възраст от 1 месец до 17 години)
При педиатрични пациенти на възраст от 1 до 4 месеца (n = 19), подложени на операция, нормализираният спрямо теглото клирънс е приблизително 30% по-бавен, отколкото при пациенти на възраст от 5 до 24 месеца (n = 22), но сравним с пациентите на възраст от 3 до 12 години. Елиминационният полуживот в популацията пациенти на възраст от 1 до 4 месеца е

ИЗПЪЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6,7 часа в сравнение с 2,9 часа за пациенти на възраст от 5 до 24 месеца и 3 до 12 години, съответно. Разликите във фармакокинетичните параметри в популацията от 1 до 4 месеца пациенти могат да бъдат обяснени отчасти с по-високия процент на общото водно съдържание в организма при новородени и кърмачета и по-големия обем на разпределение на водоразтворими активни вещества като ондансетрон.

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, подложени на планова операция с обща анестезия, абсолютните стойности както за клирънса, така и за обема на разпределение на ондансетрон са намалени в сравнение със стойностите при възрастни пациенти. И двата параметъра се увеличават линейно спрямо телесното тегло и до 12-годишна възраст стойностите се доближават до тези на младите възрастни. Когато стойностите на клирънса и обема на разпределение бяха нормализирани според телесното тегло, стойностите за тези параметри бяха сходни между различните възрастови групи. Използването на дозиране на базата на телесно тегло позволява промяна в зависимост от възрастта и води до нормализиране на системната експозиция при педиатрични пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ при 428 пациента (пациенти с рак, хирургично лекувани пациенти и здрави доброволци) на възраст от 1 месец до 44 години след интравенозно приложение на ондансетрон. Въз основа на този анализ системната експозиция (AUC) на ондансетрон след перорално или интравенозно приложение при деца и юноши е сравнима с тази при възрастните, с изключение на кърмачета на възраст от 1 до 4 месеца. Обемът на разпределение е свързан с възрастта и е по-нисък при възрастни, отколкото при кърмачета и деца. Клирънсът е свързан с теглото, но не и с възрастта, с изключение на бебета на възраст от 1 до 4 месеца. Трудно е да се заключи дали е имало допълнително намаляване на клирънса, свързано с възрастта при кърмачета от 1 до 4 месеца или просто присъща вариабилност поради ниския брой на изследваните лица в тази възрастова група. Тъй като пациентите на възраст под 6 месеца ще получават само една доза за профилактика на следоперативно гадене и повръщане, намаленият клирънс вероятно няма да има клинично значение.

Старческа възраст
Проучванията в ранна фаза I при здрави доброволци в старческа възраст показват леко възрастово-звисимо намаляване на клирънса и удължаване на полуживота на ондансетрон. Широката интериндивидулна вариабилност обаче води до значително припокриване на фармакокинетичните параметри между млади (<65 години) и пациенти в старческа възраст (≥65 години). Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между млади и възрастни пациенти с рак, включени в клиничните проучвания за изследване на повръщане и гадене, предизвикано от химиотерапия, в подкрепа на препоръките за различни дози при пациенти в напреднала възраст.

Въз основа на по-скорошни данни за плазмените концентрации на ондансетрон и моделирането на реакция на експозиция се прогнозира по-голям ефект върху QTcF при пациенти на възраст ≥75 години в сравнение с по-младите възрастни. Предоставя се конкретна информация за дозиране за пациенти над 65 години и над 75 години за интравенозно дозиране (вж. точка 4.2, Пациенти в старческа възраст ≥65 години).

Пациенти с бъбречно увреждане
При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), както системният клирънс, така и обемът на разпределение се намаляват след интравенозно приложение на ондансетрон, което води до леко, но клинично незначително удължение на елиминационния полуживот (5,4 часа). Проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които се нуждаят от редовна хемодиализа (изследвана между диализи), показва, че фармакокинетиката на ондансетрон е по същество непроменена след интравенозно приложение.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане системният клирънс на ондансетрон е значително намален, полуживотът на елиминиране е удължен (15 до 32 часа) и пероралната бионаличност е близо 100% поради намаления предсистемен метаболизъм.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особен риск за хората въз основа на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократни дози и канцерогенен потенциал.

Изследвания на репродуктивната токсичност
Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват доказателства за някакъв вреден ефект върху плода, когато ондансетрон е прилаган по време на периода на органогенеза съответно приблизително 6 и 24 пъти, максималната препоръчителна перорална доза при хора от 24 mg/ден, въз основа на площ на тялото.

При проучвания за ембрионално развитие на плода при плъхове и зайци, бременните животни са получавали орални дози ондансетрон съответно до 15 mg/kg/ден и 30 mg/kg/ден, по време на периода на органогенезата. С изключение на леко намаляване на наддаването на телесно тегло при майките при зайците, няма значителни ефекти на ондансетрон върху майките или развитието на потомството. При дози от 15 mg/kg/ден при плъхове и 30 mg/kg/ден при зайци, майчината доза е приблизително 6 и 24 пъти над максималната препоръчителна перорална доза от 24 mg/ден, съответно, на базата на телесната повърхност.

В проучвания за токсичност преди и след раждането, бременни плъхове са получавали орални дози ондансетрон от 15 mg/kg/ден от 17-ия ден на бременността до раждането на 21-ия ден. С изключение на леко намаляване на наддаването на телесно тегло на майката, не са наблюдаванитоксични ефекти на ондансетрон при бременни плъхове или върху пре- и постнаталното развитие на потомството, включително репродуктивно поведение в свързаното поколение F1. При доза от 15 mg/kg/ден при плъхове, майчината доза е приблизително 24 пъти над максималната препоръчителна перорална доза при хора от 24 mg/ден в зависимост от телесната повърхност.

Ондансетрон и неговите метаболити се натрупват в млякото на плъхове, съотношението мляко/плазма е 5,2:1. Изследване върху клонирани човешки сърдечни йонни канали показа, че ондансетронът има потенциал да повлияе на сърдечната реполяризация чрез блокиране на калиевите канали на hERG при клинично значими концентрации. Преходни промени в ЕКГ са докладвани клинично (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ондансетрон Калцекс инжекционен/инфузионен разтвор не трябва да се прилага в същата спринцовка или инфузионни комплекти като всяко друго лекарство.
Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

3 години

<u>След отваряне на ампулата</u>
След отваряне трябва да се използва незабавно.

<u>Срок на годност след разреждане</u>
Доказана е химическа и физическа стабилност при употреба в продължение на 7 дни при 25 ° C и 2 до 8 ° C.
От микробиологична гледна точка разреденият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са по-дълги от 24 часа при 2 до 8 ° C, освен ако разреждането не е станало в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте ампулите в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 ml или 4 ml разтвор напълнен в ампули от прозрачно стъкло с точка за счупване.
Ампулите са опаковани във вложка, поставена в картонена кутия.

Опаковки:
5, 10 или 25 ампули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Преди употреба лекарственият продукт трябва да бъде инспектиран визуално. Лекарственият продукт не трябва да се използва, ако има видими признаци на влошаване (напр. частици или обезцветяване).

След отваряне на ампулата продуктът трябва да се използва незабавно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
Ондансетрон Калцекс не трябва да се стерилизира в автоклав.

<u>Може да се разрежда със следните инфузионни разтвори за интравенозно приложение:</u>
- разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%);
- разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%);
- разтвор на манитол 100 mg/ml (10%);
- разтвор на Рингер;
- разтвор на калиев хлорид 3 mg/ml (0,3%) и разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%);
- разтвор на калиев хлорид 3 mg/ml (0,3%) и глюкоза 50 mg/ml (5%);
- разтвор на лактатен Рингер.

Доказано е, че Ондансетрон Калцекс е съвместим със спринцовки от полипропилен (PP), стъклени бутилки тип I, полиетилен (PE), поливинилхлорид (PVC) и етилов винил ацетат (EVA) инфузионни торбички и PVC и PE тръби, когато се разрежда с гореспоменатите

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

инфузионни разтвори. Доказано е, че неразреденият Ондансетрон Калцекс инжекционен/инфузионен разтвор е съвместим с PP спринцовки.

Съвместимост с други лекарства
Ондансетрон може да се прилага чрез интравенозна инфузия (при 1 mg/час). Следните лекарствени продукти могат да се прилагат през Y-мястото на ондансетрон, даващ набор за концентрации на ондансетрон от 16 до 160 микрограма/ml (напр. съответно 8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml) (вж. точка 4.2).

- Цисплатин
- 5-флуороурацил
- Карбоплатин
- Етопозид
- Цефтазидим
- Циклофосфамид
- Доксорубицин
- Дексаметазон

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Латвия
Тел: +371 67083320
Е-майл: kalceks@kalceks.lv

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20220139

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

Дата на първо разрешаване: 09. 05. 2022
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *