

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160366
Разрешение № B6/MK/Mp-60175-
07-09-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ондансетрон Б. Браун 0,08 mg/ml инфузионен разтвор
Ondansetron B. Braun 0.08 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ондансетрон Б. Браун 0,08 mg/ml инфузионен разтвор

1 ml инфузионен разтвор съдържа 0,08 mg ondansetron (as hydrochloride dihydrate).
Всяка бутилка от 100 ml съдържа 8 mg ондансетрон.

Помощно вещество с известно действие

1 ml инфузионен разтвор съдържа 3,57 mg натрий като натриев цитрат дихидрат и натриев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър и безцветен воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

- Превенция и лечение на гадене и повръщане, индуцирани от цитотоксична химиотерапия и лъчетерапия (*chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting, CINV/RINV*)
- Превенция и лечение на постоперативно гадене и повръщане (*post-operative nausea and vomiting, PONV*)

Педиатрична популация

- Овлабяване на гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV) при деца на възраст ≥ 6 месеца
- Превенция и лечение на постоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца на възраст ≥ 1 месец

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ондансетрон се предлага за перорално, парентерално и ректално приложение, за голяма гъвкавост при избора на пътя на въвеждане и дозирането. Този продукт, е само за интравенозно приложение.



Дозировка

Гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия и лъчетерапия

Еметогенният потенциал на противораковото лечение варира в зависимост от дозите и използваните комбинирани схеми на химиотерапия и лъчетерапия. Изборът на дозов режим трябва да се прави съобразно тежестта на еметогенния потенциал на терапията.

Възрастни

Дозовият интервал на ондансетрон инфузионен разтвор е 8-32 mg дневно и трябва да бъде избран, както е показано по-долу.

- Еметогенна химиотерапия или лъчетерапия
Препоръчителната доза ондансетрон е 8 mg, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 15 минути непосредствено преди лечението. Лечението с перорални или ректални форми се препоръчва за предпазване от закъсняло или продължително повръщане след първите 24 часа.
- Силно еметогенна химиотерапия
Доказано е, че през първите 24 часа след химиотерапия ондансетрон е еднакво ефективен при следните интравенозни или интрамускулни дозови схеми:
 - Ондастерон може да се прилага като единична доза от 8 mg чрез интравенозна инфузия в продължение на 15 минути непосредствено преди химиотерапия.
 - Дози по-големи от 8 mg и максимум до 16 mg ондансетрон могат да се вливат само в продължение на не по-малко от 15 минути. Не трябва да се прилага единична доза по-висока от 16 mg поради дозозависимото увеличаване на риска от удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

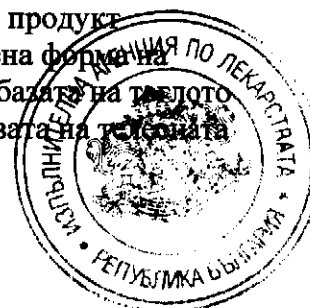
За овладяване на високо еметогенна химиотерапия може да се приложи доза от 8 mg ондансетрон като краткотрайна интравенозна инфузия, в продължение на 15 минути, непосредствено преди химиотерапията, последвана от две допълнителни интравенозни дози от 8 mg, през интервал не по-малък от 4 часа.

Ефикасността на ондансетрон при високо еметогенна химиотерапия може да се увеличи от добавянето на единична интравенозна доза дексаметазонов натриев фосфат - 20 mg, приложени преди химиотерапията.

Лечението с перорални или ректални форми се препоръчва за предпазване от закъсняло или продължително повръщане след първите 24 часа.

Педиатрична популация: Повръщане, индуцирано от химиотерапия (CINV) при деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Дозата за CINV може да се изчисли на базата на телесната повърхност (*body surface area*, BSA) или теглото – вижте по-долу. При педиатрични клинични проучвания, ондансетрон е прилаган чрез интравенозна инфузия, разреден в 25 до 50 ml физиологичен разтвор или друга съвместима инфузионна течност и е вливан в продължение на не по-малко от 15 минути. Тъй като този лекарствен продукт представлява предварително разреждана, готова за употреба лекарствена форма на ондансетрон, не се налага допълнително разреждане. Дозирането на базата на теглото води до по-високи общи дневни дози в сравнение с дозирането на базата на телесната повърхност (BSA).



Ондансетрон инфузионен разтвор трябва да се влива интравенозно в продължение на не по-малко от 15 минути.

Липсват данни от контролирани клинични изпитвания за употребата на ондансетрон при превенция на късни или продължителни гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV), при деца.

Липсват данни от контролирани клинични изпитвания за употребата на ондансетрон за гадене и повръщане, индуцирани от лъчетерапия, при деца.

- Дозирание според телесната повърхност (BSA)

Ондансетрон трябва да се прилага непосредствено преди химиотерапия като единична интравенозна доза от 5 mg/m². Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg. Пероралното дозирание може да започне дванадесет часа по-късно и да продължи до 5 дни (Таблица 1).

Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 1: Дозирание при химиотерапия на базата на телесната повърхност (BSA) – деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

BSA	Ден 1 ^(а, б)	Дни 2-6 ^(б)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. плюс 2 mg перорална течност след 12 часа	2 mg перорална течност на всеки 12 часа
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. плюс 4 mg перорална течност или таблетка след 12 часа	4 mg перорална течност или таблетка на всеки 12 часа
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. или 8 mg i.v. плюс 8 mg перорална течност или таблетка след 12 часа	8 mg перорална течност или таблетка на всеки 12 часа

^а Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^б Общите дневни дози не трябва да превишават дозата за възрастни от 32 mg.

- Дозирание според телесното тегло

Дозирането на базата на теглото води до по-високи общи дневни дози в сравнение с дозирането на базата на телесната повърхност (BSA) (точки 4.4. и 5.1).

Ондансетрон трябва да се прилага непосредствено преди химиотерапия като единична интравенозна доза от 0,15 mg/kg. Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

Две последващи интравенозни дози могат да бъдат приложени на 4-часови интервали.

Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

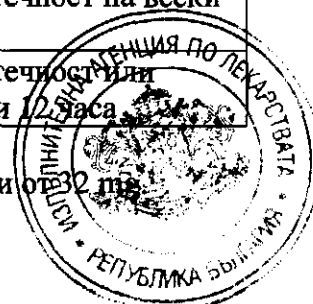
Пероралното дозирание може да започне дванадесет часа по-късно и може да продължи до 5 дни (Таблица 2).

Таблица 2: Дозирание при химиотерапия на базата на телесното тегло (BSA) – деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Тегло	Ден 1 ^(а, б)	Дни 2-6 ^(б)
≤ 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на всеки 4 часа	2 mg перорална течност на всеки 12 часа
> 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на всеки 4 часа	4 mg перорална течност или таблетка на всеки 12 часа

^а Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^б Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.



Пациенти в старческа възраст

Всички интравенозни дози трябва да се вливат в продължение на не по-малко от 15 минути. При пациенти на възраст от 65 до 74 години може да се спазва схемата на дозиране за възрастни.

При пациенти на възраст 75 години или по-възрастни, началната интравенозна доза ондансетрон не трябва да превишава 8 mg. Първоначалната доза от 8 mg може да бъде последвана от две допълнителни интравенозни дози от 8 mg с интервал не по-къс от четири часа. (вж. точка 5.2.)

Моля вижте също „Специални популации”.

Постоперативно гадене и повръщане (PONV)

Възрастни

- Превенция на постоперативно гадене и повръщане (PONV)
За превенцията на постоперативното гадене и повръщане (PONV) препоръчителната доза ондансетрон инфузионен разтвор е единична доза от 4 mg, приложена чрез краткотрайна интравенозна инфузия при въвеждане в анестезия.
- Лечение на установено постоперативно гадене и повръщане (PONV)
За лечението на установено постоперативно гадене и повръщане (PONV) се препоръчва единична доза от 4 mg, приложена чрез краткотрайна интравенозна инфузия.

Педиатрична популация: деца на възраст ≥ 1 месец и юноши

Ондансетрон инфузионен разтвор трябва да се влива интравенозно в продължение на не по-малко от 15 минути.

- Превенция на постоперативно гадене и повръщане (PONV)
За превенция на постоперативно гадене и повръщане (PONV) при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, ондансетрон може да бъде приложен чрез краткотрайна интравенозна инфузия при доза от 0,1 mg/kg до максимум 4 mg преди, по време на или след въвеждане в анестезия.
- Лечение на постоперативно гадене и повръщане (PONV) след операция
За лечението на постоперативно гадене и повръщане (PONV) при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, единична доза ондансетрон може да бъде приложена чрез краткотрайна интравенозна инфузия при доза от 0,1 mg/kg до максимум 4 mg.

Пациенти в старческа възраст

Има ограничени опит от употребата на ондансетрон за превенция и лечение на постоперативно гадене и повръщане при пациентите в старческа възраст. Въпреки това ондансетрон се понася добре от пациенти над 65 години, получаващи химиотерапия.

Моля вижте също „Специални популации”.



Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дневната доза, честотата на дозиране или пътя на въвеждане.

Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът на ондансетрон е значително намален, а серумният полуживот значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При такива пациенти не трябва да се превишава обща дневна доза от 8 mg.

Пациенти с влошен метаболизъм на спартеин/дебризоквин

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при пациенти, класифицирани като „лоши метаболизатори“ на спартеин/дебризоквин. Следователно, при такива пациенти многократното дозиране ще доведе до нива на експозиция, които не се различават от тези при общата популация. Не се налага промяна на дневната доза или честотата на дозиране.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ондансетрон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба с апоморфин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност при пациенти с проявена свръхчувствителност към други селективни 5-HT₃ рецепторни антагонисти.

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

Ондансетрон удължава QT-интервала по дозозависим начин (вж. Клинична фармакология). Освен това, в постмаркетинговия период се съобщава за случаи на *Torsade de Pointes* при пациенти, използващи ондансетрон. Употребата на 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 при които може да се появи удължаване на коригирания QT-интервал, включително пациенти с електролитни нарушения, застойна сърдечна недостатъчност, брадикардия или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT-интервала или електролитни нарушения. Вижте точка 4.5.



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

Хипокалиемията и хипомагниезията трябва да се коригират преди приложение на ондансетрон.

В постмаркетинговия период има съобщения, описващи пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни нарушения) след едновременната употреба на ондансетрон и други серотонинергични лекарствени продукти (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI). Ако едновременното лечение с ондансетрон и други серотонинергични лекарствени продукти е клинично обосновано, се препоръчва подходящо наблюдение на пациента.

При пациенти с операции на сливиците и аденоидите, превенцията на гаденето и повръщането с ондансетрон може да маскира окултно кървене. Затова такива пациенти трябва да се проследяват внимателно след приложение на ондансетрон.

Тъй като е известно, че ондансетрон увеличава транзитното време през дебелото черво, пациентите с признаци на субакутна чревна обструкция трябва да бъдат проследявани след приложение.

Ондансетрон Б. Браун 0,08 mg/ml инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 357 mg натрий на бутилка, които са еквивалентни на 17,9% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Педиатрична популация

Педиатричните пациенти, получаващи ондансетрон с хепатотоксични химиотерапевтични средства трябва да се проследяват внимателно за увреждане на чернодробната функция.

Гадене и повръщани, индуцирани от химиотерапия:

При изчисляване на дозата на база mg/kg и прилагане на три дози на 4-часови интервали, общата дневна доза ще бъде по-висока в сравнение с приложението на една единична доза от 5 mg/m², последвана от перорална доза. Сравнителната ефикасност на тези два различни дозови режима не е изследвана в клинични изпитвания. Сравнението между клиничните изпитвания показва сходна ефикасност на двата режима (точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни, че ондансетрон индуцира или инхибира метаболизма на други, често прилагани едновременно с него, лекарствени продукти.

Специфичните проучвания показват, че ондансетрон не взаимодейства с

- алкохол,
- темазепам,
- фуросемид,



- алфентанил,
- трамадол (метаболизъм)
- морфин,
- лигнокаин,
- пропофол или
- тиопентал.

Трамадол

Аналгетичните ефекти на трамадол се проявяват частично чрез серотонин-зависим механизъм. Тъй като ондансетрон е 5-HT₃ рецепторен антагонист, предполага се, че аналгетичният потенциал може да бъде повлиян. Освен това, данни от малки проучвания показват, че ондансетрон може да намали аналгетичния ефект на трамадол.

Активни вещества, инхибиращи цитохром P-450

Ондансетрон се метаболизира чрез няколко чернодробни цитохром P-450 ензима: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. Поради множеството чернодробни ензими, способни да метаболизират ондансетрон, ензимното инхибиране или намаляването на активността на един ензим (напр. генетично обусловен дефицит на CYP2D6) обикновено се компенсира от други ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс на ондансетрон или необходимата доза.

Индуктори на CYP3A4

При пациенти, лекувани с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин или рифампицин), пероралният клирънс на ондансетрон се увеличава, а концентрациите в кръвта се понижават.

Активни вещества, удължаващи QT-интервала (напр. антрациклини)

Употребата на ондансетрон с активни вещества, удължаващи QT-интервала, може да доведе до допълнително удължаване на QT-интервала.

Едновременното приложение на ондансетрон с кардиотоксични активни вещества (напр. антрациклини като доксорубин, даунорубин или трастузумаб), антибиотици (като еритромицин или кетоконазол), антиаритмични средства (като амиодарон) и бета-блокери (като атенолол или тимолол) може да повиши риска от аритмии (вж. точка 4.4).

Серотонинергични активни вещества (включително SSRI и SNRI)

В постмаркетинговия период има описани съобщения за пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни нарушения) след едновременната употреба на ондансетрон и други серотонинергични активни вещества (включително SSRI и SNRI). (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Апоморфин

Едновременното приложение с апоморфин е противопоказано, въз основа на съобщения за тежка хипотония и загуба на съзнание при приложение на ондансетрон с апоморфин хидрохлорид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят използването на контрацепция



Бременност

Въз основа на опит 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 бременности, употребата на ондансетрон през първия триместър е свързана с повишен риск от развитие на цепка на устната и/или небцето (3 допълнителни случая на 10 000 лекувани жени; коригиран относителен риск, 1.24 (95% ДИ 1.03-1.48).

Наличните епидемиологични проучвания за сърдечни малформации показват противоречиви резултати.

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност.

Ондансетрон не трябва да се използва през първия триместър на бременността.

Кърмене

Изпитванията показват, че ондансетрон преминава в млякото на лактиращи животни (вж. точка 5.3). Затова се препоръчва майките, получаващи ондансетрон, да не кърмят бебетата си.

Фертилитет

Липсват данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ондансетрон не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При психомоторните тестове ондансетрон не нарушава реактивността и няма седативен ефект. Фармакологичните свойства на ондансетрон не предполагат вредни ефекти върху такива дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелана реакции за ондансетрон са главоболие, чувство на зачервяване/затопляне и констипация, които могат да бъдат преходни. Най-сериозните съобщавани нежелани реакции за ондансетрон са ЕКГ-промени, включително удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежеланите реакции са изброени в зависимост от тяхната честота, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

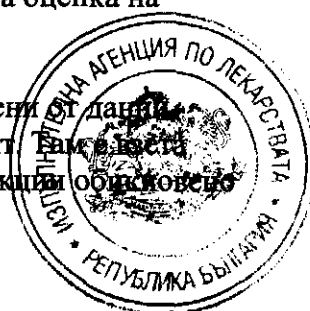
Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);

Много редки ($< 1/10\,000$);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Много честите, честите и нечестите реакции обикновено са определени от данни, получени от клинични изпитвания с оригиналния лекарствен продукт. Редките и много редките реакции обикновено са предвид и честотата в плацебо групата.



са определени от данни от спонтанни постмаркетингови съобщения, получени за оригиналния лекарствен продукт.

Следващите честоти са определени при стандартните препоръчителни дози на ондансетрон.

Нарушения на имунната система

Редки: Бързи реакции на свръхчувствителност, понякога тежки, включително анафилаксия. Анафилаксията може да бъде фатална.

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Нечести: Наблюдавани са двигателни нарушения, като екстрапирамидни реакции, напр. окулогирични кризи, дистонични реакции и дискинезия без окончателни доказателства за трайни клинични последици, и припадъци (напр. епилептични спазми), въпреки че няма известен фармакологичен механизъм по който ондансетрон да може да причини тези ефекти.

Редки: Замаяност по време на бързо интравенозно приложение.

Психични нарушения

Много редки: Депресия

Нарушения на очите

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

Много редки: Преходна слепота, предимно при интравенозно приложение. При болшинството от съобщените случаи слепотата е отшумяла в рамките на 20 минути. Повечето от пациентите са получили химиотерапевтични средства, които са включвали цисплатин. При някои случаи е докладван кортикален произход на преходната слепота.

Сърдечни нарушения

Нечести: Болка в гърдите със или без депресия на ST-сегмента, сърдечни аритмии и брадикардия. В отделни случаи сърдечните аритмии могат да бъдат фатални.

Редки: удължаване на коригирания QT-интервал (включително *Torsade de Pointes*)

С неизвестна

честота: миокардна исхемия (вж. точка 4.4)

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне и зачервяване.

Нечести: Хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Известно е, че ондансетрон увеличава транзитното време на пасаж през дебелото черво и може да причини констипация при някои пациенти.



Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Наблюдавано е асимптоматично повишаване на стойностите, получени при чернодробните функционални тестове. Тези реакции са наблюдавани често при пациенти на химиотерапия, напр. с цисплатин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Реакции на свръхчувствителност около мястото на приложение (напр. обрив, уртикария, сърбеж)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на приложение.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите реакции 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: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Има малък опит с предозиране на ондансетрон. В повечето случаи симптомите са били подобни на тези, вече докладвани при пациенти, получаващи ондансетрон в препоръчителни дози (вж. точка 4.8). Проявите, за които се съобщава, включват зрителни смущения, тежка констипация, хипотония и вазовагален епизод с преходен AV блок втора степен. Във всички случаи, събитията са отзвучали напълно. Ондансетрон удължава QT-интервала по дозозависим начин. В случаи на предозиране се препоръчва ЕКГ мониторинг.

Педиатрична популация

Педиатрични случаи, съответстващи на серотонинов синдром, са съобщени след непреднамерено перорално предозиране на ондансетрон (превишаващо приема, изчислен при 4 mg/kg) при кърмачета и деца на възраст от 12 месеца до 2 години.

Лечение

Няма специфичен антидот при предозиране на ондансетрон. Затова, във всички случаи на предозиране трябва да се проведе, ако е подходящо, симптоматично и поддържащо лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметици и лекарства против гадене, антагонисти на серотониновите 5HT₃-рецептори
АТС код: A04AA01

Механизъм на действие

Ондансетрон е мощен, високоселективен 5-хидрокситриптамиН HT₃ (5HT₃) рецепторен антагонист.

Не е известен точният механизъм на неговото действие при контрола на гаденето и повръщането. Химиотерапевтичните средства и лъчетерапията могат да предизвикат освобождаване на 5HT в тънкото черво, отключващо рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусните окончания с участието на 5HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира отключването на този рефлекс.

Активирането на вагусните окончания може също да предизвика освобождаване на 5HT в *area postrema*, локализирана на дъното на четвъртия вентрикул, и това може да доведе до рефлекс на повръщане чрез централен механизъм.

По този начин, ефектът на ондансетрон при овладяване на гадене и повръщане, индуцирани от цитотоксична химиотерапия и лъчетерапия, се дължи вероятно на блокиране на 5HT₃ рецепторите на неврони, локализирани както в периферната, така и в централната нервна система.

Механизмите на действие при постоперативно гадене и повръщане не са известни, но може да има общи пътища с гаденето и повръщането, индуцирани от цитотоксична химиотерапия.

Ондансетрон не променя плазмените концентрации на пролактин.

Фармакодинамични ефекти

Ролята на ондансетрон при лечението на опиат-индуцирано гадене все още не е установена.

Ефектът на ондансетрон върху QTc-интервала е оценен в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо и позитивно (моксифлоксацин) контролирано, кръстосано проучване при 58 здрави възрастни мъже и жени. Дозите ондансетрон са включвали 8 mg и 32 mg, вливани интравенозно в продължение на 15 минути. При най-високата изпитвана доза от 32 mg, максималната средна (горна граница на ДИ 90%) разлика в QTcF в сравнение с плацебо след коригиране спрямо изходното ниво, е била 19,6 (21,5) msec. При най-ниската изпитвана доза от 8 mg, максималната средна (горна граница на ДИ 90%) разлика в QTcF в сравнение с плацебо, след коригиране спрямо изходното ниво, е била 5,8 (7,8) msec. В това проучване няма измервания на QTcF по-високи от 480 msec и няма удължаване на QTcF повече от 60 msec. Не са



наблюдавани значителни промени в измерваните електрокардиографски интервали PR и QRS.

Клинични проучвания при педиатричната популация

Гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV)

Ефикасността на ондансетрон при контрола на гадене и повръщане, индуцирани от противоракова химиотерапия е оценена в двойно-сляпо, рандомизирано изпитване при 415 пациенти на възраст от 1 до 18 години (S3AB3006). В дните на химиотерапия, пациентите са получавали или ондансетрон 5 mg/m² интравенозно + ондансетрон 4 mg перорално след 8-12 часа или ондансетрон 0,45 mg/kg интравенозно + плацебо перорално след 8-12 часа. Пълен контрол върху повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията е имало при 49% (5 mg/m² интравенозно + ондансетрон 4 mg перорално) и 41% (0,45 mg/kg интравенозно + плацебо перорално). След химиотерапията и двете групи са получавали 4 mg ондансетрон перорално течност два пъти дневно за 3 дни. Не е имало разлика в общата честота или естеството на нежеланите реакции между двете групи на лечение.

Едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (S3AB4003) при 438 пациенти на възраст от 1 до 17 години показва пълен контрол върху повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията при:

- 73% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган интравенозно при доза от 5 mg/m² интравенозно в комбинация с 2-4 mg дексаметазон перорално.
- 71% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган под формата на перорална течност при доза от 8 mg + 2-4 mg дексаметазон перорално в дните на химиотерапия.

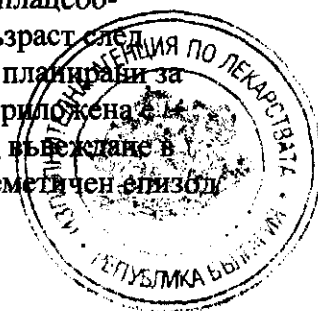
След химиотерапията и двете групи са получавали 4 mg ондансетрон перорална течност два пъти дневно за 2 дни. Не е имало разлика в общата честота или естеството на нежеланите реакции между двете групи на лечение.

Ефикасността на ондансетрон при 75 деца на възраст от 6 до 48 месеца е проучена в едно отворено, несравнително проучване с едно рамо (S3A40320). Всички деца са получавали интравенозно три дози от 0,15 mg/kg ондансетрон, прилагани 30 минути преди започване на химиотерапията и после на четвъртия и осмия час след първата доза. Пълен контрол върху повръщането е постигнат при 56% от пациентите.

В друго отворено, несравнително проучване с едно рамо (S3A239) е проучена ефикасността на една интравенозна доза от 0,15 mg/kg ондансетрон, последвана от две перорални дози ондансетрон от 4 mg при деца на възраст < 12 години и 8 mg при деца на възраст ≥ 12 години (общо брой деца n = 28). Пълен контрол върху повръщането е постигнат при 42% от пациентите.

Постоперативно гадене и повръщане (PONV)

Ефикасността на единична доза ондансетрон при превенцията на постоперативното гадене и повръщане е проучена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 670 деца на възраст от 1 до 24 месеца (възраст след зачеването ≥ 44 седмици, тегло ≥ 3 kg). Включените пациенти са били планирани за елективна хирургия под обща анестезия и са имали ASA статус ≤ III. Приложена е единична доза ондансетрон от 0,1 mg/kg в рамките на пет минути след въвеждане в анестезия. Процентът на пациентите, които са имали най-малко един еметичен епизод



през 24-часовия период на оценка (ITT), е бил по-голям при пациентите на плацебо в сравнение с тези, получавали ондансетрон (28% спрямо 11%, $p < 0,0001$).

Проведени са четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при 1 469 пациенти от мъжки и женски пол (на възраст от 2 до 12 години). Пациентите са били рандомизирани да получават или 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). Изпитваното лекарство е прилагано за най-малко 30 секунди, непосредствено преди или след въвеждане в анестезия. Ондансетрон е бил значително по-ефективен от плацебо при превенцията на гаденето и повръщането. Резултатите от тези проучвания са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3: Превенция и лечение на постоперативно гадене и повръщане (PONV) при педиатрични пациенти – отговор на лечението до 24 часа.

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

CR = без еметични епизоди, спасяващо лечение или оттегляне

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на ондансетрон не се променят при многократно дозиране. Не е установена пряка зависимост между плазмената концентрация и антиеметичния ефект.

Абсорбция

След перорално приложение ондансетрон се абсорбира пасивно и напълно в стомашно-чревния тракт и претърпява метаболизъм при първото преминаване (*first pass*) (бионаличността е около 60%). Пикови плазмени концентрации от около 30 ng/ml се достигат приблизително 1,5 часа след приложението на доза от 8 mg. За дози над 8 mg увеличаването на системната експозиция на ондансетрон с дозата е по-голямо и не е пропорционално на увеличението на дозата; това може да е проява на известно редуциране на *first pass* метаболизма при по-високи перорални дози. След перорално приложение бионаличността слабо се увеличава от присъствието на храна, но не се повлиява от антиацидни средства.

В резултат на една интравенозна инфузия на 4 mg ондансетрон, приложена за 5 минути, се достигат пикови плазмени концентрации от около 65 ng/ml. След интрамускулно приложение на ондансетрон, в рамките на 10 минути след инжектирането, се достигат пикови плазмени концентрации от около 25 ng/ml.

Разпределение

Диспозицията на ондансетрон след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение е сходна с обема на разпределение в равновесно състояние от



приблизително 140 литра. Еквивалентна системна експозиция се постига след интрамускулно и интравенозно приложение на ондансетрон.

Протеинното свързване е умерено (70-76%).

Биотрансформация

Ондансетрон се отделя от системното кръвообращение предимно чрез чернодробен метаболизъм с участието на няколко ензимни пътища. Липсата на ензима CYP2D6 (дебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на ондансетрон.

Елиминиране

По-малко от 5% от абсорбираната доза се екскретира в непроменен вид с урината.

Терминалният полуживот е около 3 часа.

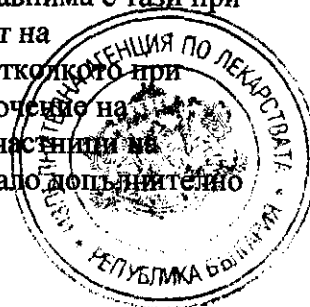
Фармакокинетика при специални популации

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 хирургична интервенция, тегловно нормализираният клирънс е бил приблизително 30% по-бавен от този при пациенти на възраст от 5 до 24 месеца ($n = 22$), но сравним с този на пациентите на възраст от 3 до 12 години. Докладвано е, че полуживотът при популацията пациенти на възраст от 1 до 4 месеца е бил средно 6,7 часа в сравнение с 2,9 часа при пациентите във възрастовите групи от 5 до 24 месеца и от 3 до 12 години. Разликите във фармакокинетичните параметри при популацията пациенти на възраст от 1 до 4 месеца до известна степен могат да бъдат обяснени с по-високия процент на общото водно съдържание в организма при новородени и кърмачета и по-големия обем на разпределение за водоразтворими активни вещества като ондансетрон.

При педиатрични пациенти на възраст между 3 и 12 години, подложени на елективна хирургична намеса с обща анестезия, абсолютните стойности на клирънса и обема на разпределение на ондансетрон са били по-ниски в сравнение със стойностите при възрастни пациенти. И двата показателя са се увеличили линейно с увеличаване на теглото и на 12-годишна възраст стойностите са достигнали тези при млади възрастни. Когато стойностите на клирънса и обема на разпределение са били нормализирани според телесното тегло, стойностите за тези показатели са били сходни между популациите на различните възрастови групи. Използването на базирано на теглото дозиране компенсира възрастовите промени и е ефективно за нормализиране на системната експозиция при педиатрични пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ при 428 пациенти (педиатрични пациенти с раково заболяване, пациенти, подложени на хирургично лечение и здрави доброволци) на възраст от 1 месец до 44 години след интравенозно приложение на ондансетрон. На базата на този анализ, системната експозиция (AUC) на ондансетрон след перорално или интравенозно приложение при деца и юноши е сравнима с тази при възрастни, с изключение на бебета на възраст от 1 до 4 месеца. Обемът на разпределение е свързан с възрастта и е бил по-малък при възрастни отколкото при бебета и деца. Клирънсът е свързан с теглото, а не с възрастта, с изключение на бебетата на възраст от 1 до 4 месеца. Поради малкия брой проучени участници на възраст от 1 до 4 месеца е трудно да се направи заключение дали е имало допълнително



намаляване на клирънса, свързано с възрастта или това се дължи просто на вродена вариабилност. Тъй като пациентите на възраст под 6 месеца ще получават само единична доза при постоперативно гадене и повръщане (PONV), няма вероятност намаленият клирънс да е клинично значим.

Хора в старческа възраст

Ранни проучвания фаза I при здрави доброволци в старческа възраст показват свързано с възрастта слабо намаление на клирънса и увеличаване на полуживота на ондансетрон. Големите различия между пациентите, обаче, са довели до значително припокриване на фармакокинетичните показатели между младите пациенти (на възраст < 65 години) и пациентите в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) и като цяло не е имало различия в безопасността или ефикасността, наблюдавани между младите пациенти и пациентите в старческа възраст с раково заболяване, включени в клиничните проучвания за гадене и повръщане, индуцирани от химиотерапия (CINV), които да подкрепят различни препоръки за дозиране при пациенти в старческа възраст. Въз основа на по-нови данни от модели на плазмените концентрации на ондансетрон и зависимостта между експозицията и отговора, предполага се по-голям ефект върху QTcF при пациенти на възраст ≥ 75 години в сравнение с млади възрастни. За пациенти на възраст над 65 години и пациенти на възраст над 75 години е предоставена специфична информация за дозиране (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–60 ml/min), системният клирънс и обемът на разпределение след интравенозно приложение на ондансетрон са намалени, което води до слабо, но без клинично значение, увеличаване на елиминационния полуживот (5,4 часа). Едно проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане, нуждаещи се от редовна хемодиализа (изследвани между диализите) показват, че фармакокинетиката на ондансетрон по същество остава непроменена след интравенозно приложение.

Чернодробно увреждане

След перорално, интравенозно и интрамускулно приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане, системният клирънс на ондансетрон е значително намален с удължен елиминационен полуживот (15-32 ч.) и пероралната бионаличност се доближава до 100%, което се дължи на намален пресистемен метаболизъм.

Полови различия

Доказани са полови различия при диспозицията на ондансетрон, като при жените скоростта и степента на абсорбция след перорален прием са по-големи, а системният клирънс и обемът на разпределение (коригирани за теглото) са намалени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.



Ондансетрон и неговите метаболите се натрупват в млякото на плъхове, съотношението мляко/плазма е било 5,2/1.

Едно проучване при йонни канали от клонирана човешка тъкан от сърце показва потенциална възможност ондансетрон да повлияе сърдечната реполяризация чрез блокиране на HERG-калиеви канали. Не е установена клиничната значимост на тези находки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев цитрат дихидрат
Лимонена киселина монохидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

- *Неотворени бутилки:*
24 месеца
- *след първоначално отваряне:*
Този лекарствен продукт трябва да се използва веднага след първоначалното отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Съхранявайте опаковката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от LDPE:
Всяка бутилка съдържа:
Ондансетрон Б. Браун 0,08 mg/ml: 100 ml

Видове опаковки:
Ондансетрон Б. Браун 0,08 mg/ml: 10 x 100 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разтворът трябва да се прегледа визуално преди употреба (също и след разреждане). Трябва да се използват само бистри, безцветни разтвори практически свободен от частици.

Съвместимост с други лекарствени продукти: Следните лекарства може да се прилагат едновременно с Ондансетрон Б. Браун с помощта на Y-образната част на инфузионната система за приложение на ондансетрон. Най-общо, доказана е съвместимост в продължение на до 1 час. Въпреки това, трябва да се имат предвид препоръките на производителя за едновременно приложение на лекарството.

Цисплатин: Концентрации до 0,48 mg/ml (напр. 240 mg в 500 ml).

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)

Етопозид: Концентрации в диапазона от 0,14 mg/ml до 0,25 mg/ml (напр. 72 mg в 500 ml или 250 mg в 1 литър)

Цефтазидим: Съвместимостта е доказана за 2 000 mg, разтворени в 20 ml NaCl 0,9% и 2 000 mg, разтворени в 10 ml вода за инжекции.

Циклофосфамид: Съвместимостта е доказана за 1 000 mg, разтворени в 50 ml NaCl 0,9%.

Доксорубицин: Концентрации до 2 mg/ml (напр. 10 mg в 5 ml или 100 mg в 200 ml).

Дексаметазон: Доказана е съвместимостта между дексаметазонов натриев фосфат и ондансетрон, приложени с една и съща инфузионна система, водещо до концентрации от порядъка на 32 микрограма – 2,5 mg/ml за дексаметазонов натриев фосфат и 8 микрограма – 0,75 mg/ml за ондансетрон.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Германия

Пощенски адрес:
34209 Melsungen, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160366/09.11.2016



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

09.11.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022

