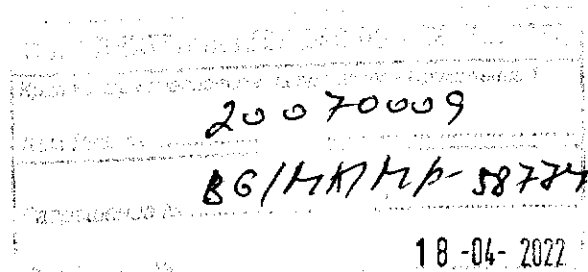


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зондарон 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Zondaron 2 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 2 mg ондансетрон (*ondansetron*) като хидрохлорид дихидрат (*as hydrochloride dihydrate*).

Всяка ампула от 2 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 4 mg ондансетрон (*ondansetron*) като хидрохлорид дихидрат (*as hydrochloride dihydrate*).

Всяка ампула от 4 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 8 mg ондансетрон (*ondansetron*) като хидрохлорид дихидрат (*as hydrochloride dihydrate*).

Помощни вещества с известно действие

Всяка ампула от 2 ml съдържа 0,313 mmol Na (7,2 mg) като натриев цитрат, натриев хлорид и натриев хидроксид.

Всяка ампула от 4 ml съдържа 0,626 mmol Na (14,4 mg) като натриев цитрат, натриев хлорид и натриев хидроксид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Ондансетрон е показан за овладяване на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия. Ондансетрон се прилага също за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане.

Педиатрична популация

Овладяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия при деца на възраст ≥ 6 месеца. Предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца на възраст ≥ 1 месец.

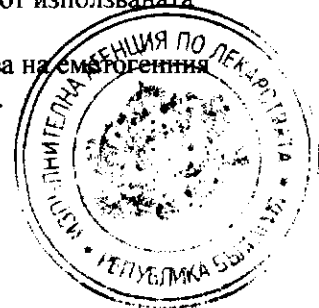
4.2 Дозировка и начин на приложение

За овладяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия или лъчетерапия

Възрастни

Еметогенният потенциал на цитостатичните лекарствени продукти, използвани при лечението на злокачествените новообразувания, зависи от вида и дозировката им, както и от използваната терапевтична комбинация.

Дозовият режим и пътът на въвеждане на ондансетрон се определя въз основа на еметогенния потенциал на съответната терапия и може да варира от 8 mg до 32 mg на ден.



Еметогенна химиотерапия и лъчетерапия

За овладяване на гадене и повръщане при еметогенна химио- и лъчетерапия се препоръчва приложение на ондансетрон както интравенозно и интрамускулно, така и като перорална форма.

Препоръчва се ондансетрон в доза от 8 mg да бъде приложен като бавна интравенозна или интрамускулна инжекция за не по-малко от 30 секунди, непосредствено преди започване на химио- или лъчетерапията, последван от 8 mg ондансетрон перорално на дванайсет часа.

За профилактика на забавеното или продължително повръщане след първите 24 часа, се препоръчва пероралното лечение с ондансетрон (перорална форма) да продължи за не повече от 5 дни след курса на химиотерапията.

Силно еметогенна химиотерапия

За овладяване на гадене и повръщане при пациенти на силно еметогенна химиотерапия (напр. високи дози цисплатин) ондансетрон може да се приложи интравенозно, интрамускулно или като перорална форма.

През първите 24 часа от началото на химиотерапията следните дозови режими на ондансетрон са показали еднаква ефикасност:

- Еднократна доза от 8 mg ондансетрон, приложена бавно интравенозно (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулно, непосредствено преди химиотерапията;
- Доза от 8 mg ондансетрон, приложена бавно интравенозно (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулно, непосредствено преди химиотерапията, последвана от още две интравенозни (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулни приложения по 8 mg, през интервали от 4 часа, или от продължителна интравенозна инфузия със скорост 1 mg/h и продължителност до 24-часа;
- Може да се приложи максимална първоначална доза от 16 mg ондансетрон като интравенозна инфузия, разредена в 50-100 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6), за не по-малко от 15 минути непосредствено преди химиотерапията. След тази първоначална доза, може да бъдат приложени още две допълнителни интравенозни (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулни приложения по 8 mg, всяка през интервали от 4 часа.

Еднократна доза, по-висока от 16 mg ондансетрон, не трябва да се прилага поради повишаване на риска от удължаване на QT-интервала по дозозависим начин (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Изборът на режим на дозиране на ондансетрон се определя въз основа на еметогенния потенциал на съответната терапия.

Ефективността на ондансетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде повишена чрез еднократно интравенозно приложение на 20 mg дексаметазон натриев фосфат непосредствено преди химиотерапията.

За профилактика на забавеното или продължително повръщане след първите 24 часа е препоръчително перорално лечение с ондансетрон за не повече от 5 дни след курса на химиотерапията.

Педиатрична популация

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия при деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

При гадене и повръщане, причинени от химиотерапия, дозата може да се изчисли на базата на телесната повърхност или теглото, както е представено по-долу. Дозирането на базата на теглото води до по-високи общи дневни дози в сравнение с дозирането на базата на телесната повърхност (вж. точки 4.4 и 5.1).



Зондарон 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор трябва да се разрежи в 5% разтвор на глюкоза или 0,9% натриев хлорид или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6) и да се приложи чрез интравенозна инфузия за не по-малко от 15 минути.

Няма данни от контролирани клинични проучвания за приложението на ондансетрон за предотвратяване на по-късно проявено или продължително гадене и повръщане, причинени от химиотерапия. Няма данни от контролирани клинични проучвания за приложението на ондансетрон при гадене и повръщане, причинени от лъчетерапия при деца и юноши.

Дозиране на базата на телесната повърхност:

Ондансетрон трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 5 mg/m². Еднократната интравенозна доза не трябва да превишава 8 mg. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 1).

Общата доза за 24 часа (прилагана на отделни приеми) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 1. Дозиране при гадене и повръщане, причинено от химиотерапия, на базата на телесната повърхност - деца на възраст над 6 месеца и юноши.

Телесна повърхност	Ден 1 ^(а, б)	Дни 2-6 ^(б)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. + 2 mg ондансетрон (перорална форма) след 12 часа	2 mg ондансетрон (перорална форма) на всеки 12 часа
≥ 0,6 m ² до ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. + 4 mg ондансетрон (перорална форма) след 12 часа	4 mg ондансетрон (перорална форма) на всеки 12 часа
> 1,2 m ²	5 mg/m ² или 8 mg i.v. + 8 mg ондансетрон (перорална форма) след 12 часа	8 mg ондансетрон (перорална форма) на всеки 12 часа

^а - Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^б - Общата дневна доза (прилагана на отделни приеми) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Дозиране на базата на телесното тегло

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

Ондансетрон трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 0,15 mg/kg. Еднократната интравенозна доза не трябва да превишава 8 mg. Две последващи интравенозни дози могат да бъдат приложени на 4-часови интервали. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 2).

Общата доза за 24 часа (прилагана на отделни приеми) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.



Таблица 2. Дозирание при гадене и повръщане, причинено от химиотерапия, на базата на телесното тегло - деца на възраст над 6 месеца и юноши.

Телесна повърхност	Ден 1 ^(а, б)	Дни 2-6 ^(б)
≤ 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на 4-часови интервали	2 mg ондансетрон (перорална форма) на всеки 12 часа
> 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на 4-часови интервали	4 mg ондансетрон (перорална форма) на всеки 12 часа

^а - Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^б - Общата дневна доза (прилагана на отделни приеми) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти на възраст от 65 до 74 години - обичайният режим на дозирание на ондансетрон се понася добре, което не налага промени в дозировката, честотата и начина му на приложение. При тази група пациенти всички интравенозни дози трябва да бъдат разреждани в 50-100 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6) и да се вливат в продължение на не по-малко от 15 минути.

При пациенти на възраст на и над 75 години - първоначалната интравенозна доза ондансетрон не трябва да надвишава 8 mg. Всички интравенозни дози трябва да бъдат разреждани в 50-100 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6) и да се вливат в продължение на не по-малко от 15 минути. Първоначалната доза от 8 mg може да бъде последвана от още две интравенозни апликации от по 8 mg, като те трябва да се инфузират в продължение на не по-малко от 15 минути, през интервали една от друга не по-къси от 4 часа (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима промяна в дневната дозировка, честотата на прием или начина на приложение.

Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът на ондансетрон е значително намален, а елиминационният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза от 8 mg не трябва да се надвишава и затова се препоръчва интравенозната или пероралната форма на приложение.

Бавни метаболитатори на спартеин/дебризоквин

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при тези пациенти. Редовният прием на продукта при тях няма да доведе до по-високи серумни концентрации от тези за общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

Постоперативно гадене и повръщане

Възрастни

- За предотвратяване на постоперативното гадене и повръщане се препоръчва приложението на еднократна доза от 4 mg ондансетрон, бавно интравенозно или интрамускулно, при въвеждане в анестезия;



- За лечение на проявено следоперативно гадене и повръщане се препоръчва еднократна доза от 4 mg като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция.

Педиатрична популация

Постоперативно гадене и повръщане при деца на възраст ≥ 1 месец и юноши

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, ондансетрон може да бъде приложен като еднократна 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 или след въвеждане в анестезия.

За лечение на постоперативно гадене и повръщане след операция при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, ондансетрон може да бъде приложен като еднократна бавна интравенозна инжекция (не по-малко от 30 секунди) в доза от 0,1 mg/kg до максимална доза от 4 mg.

Няма данни за употребата на ондансетрон за лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца под 2-годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст

Съществуват ограничени данни за ефекта от употреба на ондансетрон за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при тези пациенти. Въпреки това, при пациенти на химиотерапия на възраст над 65 години е установена добра поносимост към ондансетрон.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налагат промени в дозировката, честотата и начина на приложение при тази група пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът на ондансетрон е значително намален и елиминационният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза от 8 mg не трябва да се надвишава и затова се препоръчва интравенозната или пероралната форма на приложение..

Бавни метаболитатори на спартеин/дебризоквин

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при тези пациенти. Редовният прием на продукта при тях няма да доведе до по-високи серумни концентрации от тези за общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

Начин на приложение

Зондарон 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор е предназначен за бавно интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.) приложение, както и за вливане като инфузия след разреждане в подходящ инфузионен разтвор (за начина на разреждане (приготвяне) на лекарствения продукт преди приложение вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Едновременно приложение с апоморфин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Докладвани са реакции на свръхчувствителност при пациенти с прояви на свръхчувствителност към други селективни 5-HT₃ рецепторни антагонисти.

Респираторни събития трябва да се лекуват симптоматично и лекарите трябва да им обръщат особено внимание, тъй като те могат да предшества реакции на свръхчувствителност.

Ондансетрон удължава QT-интервала по дозозависим начин (вж. точка 5.1). Освен това, в следрегистрационния период са докладвани случаи на *Torsade de Pointes* при употреба на ондансетрон. Приложението на ондансетрон трябва да се избягва при пациента 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 QT-интервала, включително пациенти с електролитен дисбаланс, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии или такива, приемащи други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT-интервала или до електролитен дисбаланс.

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 се коригират преди приложение на ондансетрон.

В следрегистрационния период има описани случаи на пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни нарушения) след едновременно приложение на ондансетрон и други серотонинергични лекарства (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRIs)), вж. точка 4.5. Ако едновременното лечение с ондансетрон и други серотонинергични лекарства е клинично обосновано, се препоръчва подходящо наблюдение на пациента.

Известно е, че ондансетрон увеличава времето за преминаване на пасажа през дебелото черво, затова пациентите с признаци на подостра чревна непроходимост трябва да бъдат наблюдавани с повишено внимание след приложение на продукта.

При пациенти с хирургично отстраняване на сливиците и аденоидите предотвратяването на гаденето и повръщането с ондансетрон може да маскира окултно кървене. Следователно такива пациенти трябва да се проследяват внимателно след приложение на ондансетрон.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти, приемащи ондансетрон заедно с хепатотоксични химиотерапевтични средства, трябва да се проследяват внимателно за увреждане на чернодробната функция.

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия

При изчисляване на дозата на база mg/kg и прилагане на три дози на 4-часови интервали, общата дневна доза ще е по-висока в сравнение с приложение на една еднократна доза от 5 mg/m², последвана от перорална доза. Сравнителната ефикасност на тези две различни схеми на дозиране не е изследвана в клинични изпитвания. Сравнение между клиничните изпитвания показва сходна ефикасност на двете схеми на дозиране (вж. точка 5.1).

Този лекарствен продукт съдържа натрий по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Няма данни за причинено от продукта индуциране или инхибиране на метаболизма на други лекарства, приемани едновременно с ондансетрон. Данни от специфични по отношение на взаимодействията изпитвания показват, че няма фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на ондансетрон с темазепам, фуросемид, алфентанил, трамадол, морфин, лидокаин, тиопентал, пропופол, както и с алкохол.

Ондансетрон се метаболизира с участието на няколко чернодробни цитохром Р-450 ензима: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В резултат на многото ензимни пътища за елиминиране на ондансетрон, инхибирането или намаляването на активността на един от ензимите (напр. CYP2D6 генетично обусловен дефицит) обикновено се компенсира от другите ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс или необходимата доза.

Ондансетрон трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала/ или водят до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Приложението на ондансетрон с лекарства, удължаващи QT-интервала, може да доведе до допълнително удължаване на QT-интервала. Едновременното приложение на ондансетрон с кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини като доксорубицин, даунорубицин или трастузумаб), с антибиотици (като еритромицин), противогъбични средства (кетоназол), с антиаритмични лекарства (като амиодарон) и с бета-блокери (като атенолол или тимолол) може да повиши риска от аритмии (вж. точка 4.4).

Серотонинергични средства (напр. SSRIs и SNRIs)

В следрегистрационния период има описани случаи на пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни нарушения), след едновременно приложение на ондансетрон и други серотонинергични лекарства (включително SSRIs и SNRIs) (вж. точка 4.4).

Апоморфин

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

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

При пациенти, приемали мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клирънсът при перорално приложение на ондансетрон се е повишил и серумните концентрации на ондансетрон са се понижали.

Трамадол

Данни от проучвания, проведени с малък брой пациенти показват, че ондансетрон може да намали аналгетичния ефект на трамадол.

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 (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

Установено е, че ондансетрон се екскретира в млякото при бозайници. Затова се препоръчва пациентки, приемащи ондансетрон, да не кърмят.

Фертилитет

Липсва информация относно ефекта от употребата на ондансетрон върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При психомоторни изпитвания е установено, че ондансетрон не повлиява изпълнението на определено действие и няма седативен ефект. Фармакологичните свойства на ондансетрон не предполагат вредни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу по системо-органна класификация и по 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). Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции обикновено се определят от данните от клинични изпитвания. Резултатите от групата, приемаща плацебо, също са взети предвид. Редките и много редките 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. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца и юноши е сравним с този, наблюдаван при възрастни.

Нарушения на имунната система

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

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие.

Нечести: Гърчове, двигателни нарушения (включително екстрапирамидни реакции като окулогична криза, дистонични реакции и дискинезия).⁽¹⁾

Редки: Световъртеж, предимно по време на бързо интравенозно приложение.

Нарушения на очите

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

Много редки: Преходна слепота, предимно при интравенозно приложение.⁽²⁾



Сърдечни нарушения

Нечести: Аритмии, болка в гърдите, със или без снижение на ST-сегмента, брадикардия.

Редки: Удължаване на QT-интервала (включително *Torsade de Pointes*).

С неизвестна честота: Миокардна исхемия (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Нечести: Хипотония.

Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Констипация.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Безсимптомно повишаване на стойностите, получени от чернодробните функционални тестове.⁽³⁾

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: токсичен еритем, включително токсична епидермална некролиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на интравенозното инжектиране.

⁽¹⁾ Наблюдавани са без окончателни доказателства за трайни клинични последствия.

⁽²⁾ При болшинството от докладваните случаи слепотата е отшумявала в рамките на 20 минути.

Повечето от пациентите са били подложени на химиотерапия, включваща цисплатин. При някои от случаите е докладван кортикален произход на преходната слепота.

⁽³⁾ Тези резултати са наблюдавани обикновено при пациенти, подложени на химиотерапия с цисплатин.

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 на ондансетрон е ограничен. В повечето случаи симптомите при предозиране са подобни на тези, докладвани при пациенти, приемали продукта в рамките на препоръчаната доза (вж. точка 4.8). Проявите, които са съобщавани, включват зрителни смущения, тежка констипация, хипотония и вазовагален епизод с преходен AV-блок втора степен. Ондансетрон удължава QT-интервала по дозозависим начин. В случай на предозиране се препоръчва ЕКГ-мониторинг.

Педиатрична популация



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

Лечение

Няма специфичен антидот за ондансетрон. При случаи, за които се подозира предозиране, се препоръчва подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметици, Антагонисти на серотониновите 5-HT₃ рецептори.
АТС код: A04AA01

Механизъм на действие

Ондансетрон е мощен, високоселективен 5-HT₃ рецепторен антагонист. Не е ясен неговият механизъм на действие при потискане на гаденето и повръщането.

Химиотерапевтичните лекарства и лъчетерапията може да доведат до освобождаване на 5-HT в тънкото черво, като по този начин отключват рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусните окончания с участието на 5-HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира отключването на този рефлекс. Активирането на вагусните окончания може да причини освобождаване на 5-HT в *area postrema*, локализирана на дъното на четвъртия вентрикул. Това може да доведе до рефлекс на повръщане по централен път. Ефектът на ондансетрон при овладяване на гаденето и повръщането, предизвикани от цитостатици и лъчетерапия, се дължи вероятно на блокиране на 5-HT₃ рецепторите на неврони, локализирани както в периферната, така и в централната нервна система.

Механизмите на действие при постоперативно гадене и повръщане не са напълно известни, но може би са подобни на тези, причинени от цитостатична химиотерапия.

Ондансетрон не променя плазмените концентрации на пролактин.

Удължаване на QT-интервала

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 били 8 mg и 32 mg, приложени чрез интравенозна инфузия за 15 минути. При най-високата изпитвана доза от 32 mg, максималната средна (горна граница от 90% CI) 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 от 90% CI) 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 значими промени в измерените електрокардиографски интервали PR и QRS.

Педиатрична популация

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия:

Ефикасността на ондансетрон в контролирането на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия, по повод на злокачествено заболяване, е оценена в двойно-сляпо, рандомизирано изпитване при 415 пациенти на възраст от 1 до 18 години (S3AB3006). В дните на химиотерапията на пациентите е прилаган ондансетрон 5 mg/m² интравенозно или ондансетрон 4 mg перорално.



след 8-12 часа или ондансетрон 0,45 mg/kg интравенозно и плацебо перорално след 8-12 часа. След химиотерапията на двете групи е прилаган 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно за 3 дни. Пълен контрол на повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията е постигнат при 49% (5 mg/m² интравенозно и ондансетрон 4 mg перорално) и 41% (0,45 mg/kg i.v. и плацебо перорално). След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно за 3 дни. Не е наблюдавана разлика в общата честота и вид на нежеланите лекарствени реакции между двете групи.

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

- 73% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган в доза от 5 mg/m² i.v. в комбинация с 2-4 mg дексаметазон p.o;
- 71% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган под формата на сироп в доза от 8 mg и 2-4 mg дексаметазон перорално в дните на химиотерапията.

След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно за 2 дни. Не е наблюдавана разлика в честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции между двете групи.

Ефикасността на ондансетрон при 75 деца на възраст от 6 до 48 месеца е проучена в отворено, несравнително изпитване с едно рамо (S3A40320). Всички деца са приемали интравенозно три дози от 0,15 mg/kg ондансетрон, прилаган 30 минути преди започването на химиотерапията и на 4-ия и 8-ия час след първата доза. Пълен контрол на повръщането е постигнат при 56% от пациентите.

Друго открито, несравнително изпитване с едно рамо (S3A239) проучва 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 (общ брой деца n=28). Пълен контрол на повръщането е постигнат при 42% от пациентите.

Постоперативно гадене и повръщане:

Ефикасността на еднократна доза ондансетрон при предотвратяването на постоперативно гадене и повръщане е проучено в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 670 деца на възраст от 1 до 24 месеца (възраст след зачатие ≥ 44 седмици, тегло ≥ 3 kg). Включените пациенти са имали хирургично лечение под обща анестезия и са имали ASA статус ≤ III. В рамките на пет минути след въвеждането в анестезия е приложена еднократна доза ондансетрон от 0,1 mg/kg. Процентът на пациентите, които са имали най-малко един еметичен епизод по време на 24-часов период за оценка (ITT), е бил по-голям за пациентите на плацебо в сравнение с тези, приемали ондансетрон (28% спрямо 11%, p < 0,0001).

Проведени са четири двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания при 1 469 пациенти от мъжки и женски пол (на възраст от 2 до 12 години) с предстояща обща анестезия. Пациентите са рандомизирани към еднократни интравенозни дози ондансетрон (0,1 mg/kg за педиатрични пациенти с тегло 40 kg или по-малко, 4 mg за педиатрични пациенти с тегло повече 40 kg; брой пациенти = 735) или плацебо (брой пациенти = 734). Изпитваното лекарство е прилагано за най-малко 30 секунди, непосредствено преди или след въвеждането в анестезия.

Ондансетрон е значително по-ефикасен от плацебо за предотвратяване на гадене и повръщане. Резултатите от тези изпитвания са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3. Предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти - отговор от лечението до 24 часа

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 = епизодите на повръщане не настъпват или се прекратяват.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение ондансетрон се абсорбира пасивно и изцяло от стомашно-чревния тракт, като претърпява метаболизъм при първо преминаване (first pass). Максимални плазмени концентрации от около 30 ng/ml се достигат 1,5 часа след прием на доза от 8 mg. При приложение на дози над 8 mg се достигат по-високи стойности на плазмена концентрация на ондансетрон, спрямо приетата доза, и това може да се отрази с известно намаляване на метаболизма при първото преминаване (first pass) при по-високи перорални дози.

Интравенозна инфузия на ондансетрон от 4 mg в продължение на 5 минути води до максимални плазмени концентрации от около 65 ng/ml. След интрамускулно приложение на ондансетрон максимални плазмени концентрации от около 25 ng/ml се постигат в рамките на 10 минути след инжектирането.

Бионаличността след перорално приложение леко се повишава от наличието на храна, но не се повлиява от антиациди.

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

Разпределение

Ондансетрон се свързва в малка степен с плазмените протеини (70 - 76%).

Разпределението на ондансетрон след перорално, интрамускулно или интравенозно приложение при възрастни е сходно, с терминален полуживот от около 3 часа. Равновесният обем на разпределение е приблизително 140 l.

Биотрансформация

Ондансетрон се елиминира от системното кръвообращение основно през черния дроб с участието на няколко ензимни пътя. Липсата на ензима CYP2D6 (дебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на ондансетрон. Фармакокинетичните свойства на ондансетрон не се променят при редовен прием. Изследвания при здрави доброволци в старческа възраст са показали слабо понижаване на клирънса, свързано с възрастта и удължаване на елиминационния полуживот на ондансетрон. Тези данни нямат клинично значение.

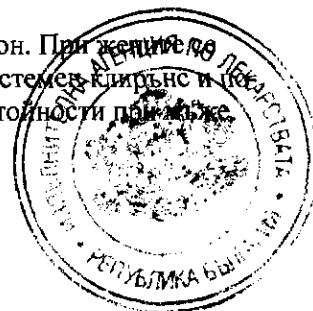
Елиминиране

Ондансетрон се елиминира от системното кръвообращение основно през чернодробен метаболизъм чрез множество ензимни пътища. По-малко от 5% от абсорбираната доза се екскретира непроменена с урината. Разпределението на ондансетрон след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение при възрастни е подобно с краен полуживот около 3 часа.

Специални групи пациенти

Полово-обусловени различия

Установени са полово обусловени различия в разпределението на ондансетрон. При жените се установява по-бърза и по-добра резорбция след перорален прием, забавен системен клирънс и по-малък обем на разпределение (спрямо телесното тегло), в сравнение с тези стойности при мъже.



Педиатрична популация (на възраст от 1 месец до 17 години)

При педиатрични пациенти на възраст от 1 до 4 месеца ($n = 19$), на които предстои хирургична операция, клирънсът след нормализиране на теглото е бил приблизително 30% по-нисък от този при пациентите на възраст от 5 до 24 месеца ($n = 22$), но сравним с този при пациентите на възраст от 3 до 12 години. Елиминационният полуживот при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца е бил средно 6,7 часа в сравнение с 2,9 часа за пациенти във възрастовите групи от 5 до 24 месеца и от 3 до 12 години. Разликите във фармакокинетичните параметри при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца до известна степен могат да се обяснят с по-големия процент на общото водно съдържание в организма при новородени и кърмачета и по-големия обем на разпределение за водоразтворими лекарства като ондансетрон.

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, на които предстои хирургично лечение под обща анестезия, абсолютните стойности на клирънс и обем на разпределение на ондансетрон са били по-ниски в сравнение със стойностите при възрастни пациенти. Двата параметъра се увеличават линейно с теглото и при 12-годишна възраст стойностите достигат тези при млади хора. Когато стойностите на клирънса и обема на разпределение се нормализират с телесното тегло, стойностите на тези параметри са подобни при пациентите от различните възрастови групи. Използването на дозиране спрямо телесното тегло компенсира промените, свързани с възрастта и е ефективно в нормализиране на системната експозиция при педиатрични пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ при 428 (пациенти с рак, хирургично лекувани пациенти и здрави доброволци) на възраст от 1 месец до 44 години след интравенозно приложение на ондансетрон. Базирайки се на този анализ, системната експозиция (AUC) на ондансетрон след интравенозно или перорално приложение при деца и юноши е сравнима с тази при възрастни, с изключение на кърмачета на възраст от 1 до 4 месеца. Обемът на разпределение е свързан с възрастта и е бил по-нисък при възрастни отколкото при кърмачета и деца. Клирънсът е свързан с теглото, но не е свързан с възрастта, като кърмачетата на възраст от 1 до 4 месеца са изключение. Поради малкия брой на изследваните пациенти 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 на пациентите на възраст по-малка от 6 месеца ще им бъде приложена само еднократна доза при постоперативно гадене и повръщане, не е вероятно намаленият клирънс да има клинично значение.

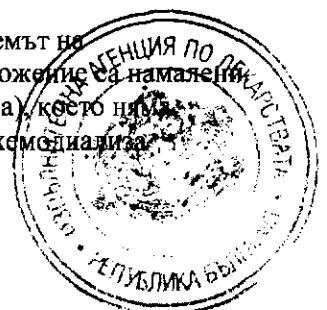
Пациенти в старческа възраст

Ранни проучвания фаза I при здрави доброволци в старческа възраст показват наличие на възрастово зависимо слабо намаление на клирънса и удължаване на елиминационния полуживот на ондансетрон. Широките индивидуални разлики обаче водят до значително припокриване на фармакокинетичните параметри между по-млади (< 65 години) и доброволци в старческа възраст (≥ 65 години) и като цяло не е имало различия в безопасността и ефикасността, наблюдавани при млади пациенти с рак и при пациенти в старческа възраст с рак, участвали в клинични проучвания за гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия, които да доведат до различни препоръки за дозиране при пациентите в старческа възраст.

Въз основа на по-скорошни данни от модели на плазмените концентрации на ондансетрон и моделиране на отговора на експозицията, при пациенти ≥ 75 години се предсказва по-голям ефект върху QTcF в сравнение с млади възрастни. За пациенти над 65 години и над 75 години е предоставена специфична информация за дозирането при i.v. инжектиране (вж. точка 2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), обемът на разпределение и системният клирънс на ондансетрон след интравенозно приложение са намалени. Това води до много слабо удължаване на елиминационния полуживот (5,4 часа), което няма клинично значение. При пациенти с тежко бъбречно увреждане на лечение с хемодиализ



(изследвани между диализите), не се установяват промени във фармакокинетиката на ондансетрон, приложен интравенозно.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, системният клирънс на ондансетрон е силно намален, с удължен елиминационен полуживот (15-32 часа) и бионаличност след перорален прием приблизително 100%, което се дължи на забавения пресистемен метаболизъм.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучване на клонирани човешки сърдечни йонни канали е показало, че ондансетрон има потенциал да повлияе на сърдечната реполяризация чрез блокиране на hERG-калиеви канали при клинично значими концентрации. Дозо-зависимо удължаване на QT-интервала е наблюдавано при задълбочено проучване върху QT-интервала при доброволци (вж. точка 5.1 „Фармакодинамични свойства - удължаване на QT-интервала“). В проучвания върху ембрионално-фетално развитие при плъхове и зайци бременни животни са получавали перорални дози ондансетрон съответно до 15 mg/kg/ден и 30 mg/kg/ден по време на органогенезата. С изключение на леко намаляване на наддаването на телесно тегло на майката 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 за хора от 24 mg/ден, съответно, в зависимост от телесната повърхност. В проучване за токсичност преди и след раждането бременни плъхове са получавали перорални дози ондансетрон до 15 mg/kg/ден от 17-ия ден на бременността до 21-ия ден, с изключение на лекото намаляване на телесното тегло на майката, няма други ефекти върху бременните плъхове и пре- и постнаталното развитие на тяхното потомство, включително репродуктивното представяне на чифтосаното поколение F1. При доза от 15 mg/kg/ден при плъхове майчината доза е приблизително 6 пъти над максималната препоръчителна перорална доза за хора от 24 mg/ден на базата на телесната повърхност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Зондарон инжекционен/инфузионен разтвор не трябва да се смесва в една спринцовка или система с други лекарствени продукти (вж. точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа).

Този лекарствен продукт може да се смесва само със съвместими разтвори, както е препоръчано в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворена ампула
3 години



След отваряне на ампулата

След отваряне на ампулата съдържанието трябва да се използва веднага за еднократно интравенозно или интрамускулно инжектиране, като останалата част от продукта следва да се изхвърли.

След разреждане съдържанието на ампулата за интравенозна инфузия

Лекарственият продукт остава химически и физически стабилен след разреждане в посочените в точка 6.6 разтвори за интравенозна употреба в продължение на 24 часа при стайна температура (25°C) или в хладилник (2-8°C).

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва веднага след разреждане. В случай, че разределеният лекарствен продукт не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употребата му са отговорност на потребителя и не би трябвало да превишават 24 часа при температура 2-8°C.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.5 Данни за опаковката

По 2 ml или 4 ml инжекционен/инфузионен разтвор в ампули от кафяво стъкло (Тип I), с маркировка – цветна точка за отваряне на ампулата.

Ампули от 2 ml, с вместимост 2 ml – по 10 ампули в блистер от PVC фолио, 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

Ампули от 4 ml, с вместимост 5 ml – по 10 ампули в блистер от PVC фолио, 1 или 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ампулите Зондарон не съдържат консерванти и трябва да се използват еднократно, инжектирани или разтворени веднага след отваряне, като останалата част от лекарствения продукт трябва да се изхвърли.

Задължително е инжекционният/инфузионният разтвор да се провери визуално преди употреба (както и след разреждане). Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици.

Съвместимост с интравенозни разтвори

Съгласно правилата за добра клинична практика, интравенозните разтвори трябва да се приготвят непосредствено преди инфузията, като се спазват асептични условия.

Лекарственият продукт е съвместим със следните разтвори:

- 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор,
- 0,3% калиев хлорид и 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор,
- 5% глюкоза инфузионен разтвор,
- 10% манитол инфузионен разтвор,
- Ringer инфузионен разтвор.

Стабилността на Зондарон инжекционен/инфузионен разтвор след разреждане с препоръчаните по горе съвместими инфузионни разтвори е изследвана за концентрация 0,32 mg/ml (т.е. 16 mg ондансетрон в 50 ml съвместим разтвор).



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.

Изследванията за съвместимост са проведени като са използвани сакове за инфузия и системи от поливинилхлорид. Приема се, че разтворът се запазва еднакво стабилен когато се използват сакове за инфузия от полиетилен или стъклени (тип I) банки.

Установено е, че в спринцовки от полипропилен, ондансетрон се запазва стабилен след разреждане с инфузионен разтвор на натриев хлорид 0,9% или глюкоза 5%. Счита се, че Зондарон ще запази стабилността си в полипропиленови спринцовки след разреждане във всеки от препоръчаните съвместими разтвори за инфузия.

Съвместимост с други лекарства

Зондарон може да се прилага като бавна интравенозна инфузия в доза 1 mg/h, като се използва сак за инфузия или перфузор. Следните лекарства може да бъдат въвеждани през Y-образната част на системата със Зондарон, при концентрация на ондансетрон от 16 до 160 micrograms/ml (т.е. 8 mg/500 ml и съответно 8 mg/50 ml):

- *Цисплатина*: концентрации до 0,48 mg/ml (т.е. 240 mg/500 ml) се въвеждат за период от 1 до 8 часа.
- *5-флуороурацил*: концентрации до 0,8 mg/ml (напр. 2,4 g/3 l или 400 mg/500 ml) се въвеждат със скорост не по-малко от 20 ml/h (напр. 500 ml/24 h). По-високи концентрации на 5-флуороурацил може да причинят преципитация на ондансетрон. Инфузионният разтвор на 5-флуороурацил може да съдържа до 0,045% магнезиев хлорид. Това е продукт, който е съвместим.
- *Карбоплатина*: концентрации от 0,18 mg/ml до 9,9 mg/ml (напр. от 90 mg/500 ml до 990 mg/100 ml) се въвеждат за период от 10 минути до 1 час.
- *Етопозид*: концентрации от 0,144 mg/ml до 0,25 mg/ml (напр. от 72 mg/500 ml до 250 mg/l) се въвеждат за период от 30 минути до 1 час.
- *Цефтазидим*: в дози от 250 mg до 2 g, разтворен, както е препоръчано от производителя във вода за инжекции или от 2,5 ml за 250 mg до 10 ml за 2 g цефтазидим, приложен бавно интравенозно за около 5 минути като болус инжекция.
- *Циклофосфамид*: в дози от 100 mg до 1 g разтворен, както е препоръчано от производителя във вода за инжекции или 5 ml за 100 mg циклофосфамид, приложен бавно интравенозно за около 5 минути като болус инжекция.
- *Доксорубицин*: в дози от 10 до 100 mg разтворен, както е препоръчано от производителя във вода за инжекции или 5 ml за 10 mg доксорубицин, приложен бавно интравенозно за около 5 минути като болус инжекция.
- *Дексаметазон*: дексаметазон натриев фосфат в доза 20 mg може да се приложи бавно интравенозно за 2 до 5 минути през Y-образната част на системата, докато се въвеждат 8 или 16 mg ондансетрон, разредени в 50-100 ml съвместим разтвор за период от 15 минути. Съвместимостта на дексаметазон натриев фосфат и ондансетрон е доказана, поради което двата продукта могат да се въвеждат през една система, съответно в концентрации от 32 micrograms - 2,5 mg/ml за дексаметазон натриев фосфат и от 8 micrograms - 1 mg/ml за ондансетрон.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20070009



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

Дата на първо разрешаване: 01.03.2007

Дата на подновяване: 15.02.2017 г./01.12.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2022 г.

