

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****ZONDARON 2 mg/ ml solution for injections****ЗОНДАРОН 2 мг/ мл инжекционен разтвор****2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка ампула **ZONDARON** от 2 ml съдържа активно вещество ондансетрон хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на ондансетрон (*ondansetron*) 4 mg.

Всяка ампула **ZONDARON** от 4 ml съдържа активно вещество ондансетрон хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на ондансетрон (*ondansetron*) 8 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вж. Точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- Предотвратяване и лечение на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия.
- Предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане.

4.2 Дозировка и начин на приложение**За преодоляване на гадене и повръщане при химиотерапия и лъчетерапия**

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

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-16036/01-03/07	
711/13.02.07	Мерит



- **Възрастни**

Средно еметогенна химиотерапия и лъчетерапия

Препоръчва се в доза 8 mg ондансетрон, приложена бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди започване на терапията.

За профилактика на продължително гадене и повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение с ондансетрон.

Силно еметогенна химиотерапия (напр. високи дози цисплатин)

В дози 8 mg еднократно бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди химиотерапията. Дози от 8 до 32 mg, може да се прилагат само в интравенозна инфузия, разредени в 50-150 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. Препоръки при употреба), за не по-малко от 15 минути.

Алтернативно, в доза 8 mg може да се приложи бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди химиотерапията, последвано от две интравенозни или интрамускулни апликации по 8 mg, през 2 до 4-часови интервали или чрез продължителна инфузия по 1mg/h в 24 часова инфузия.

Ефективността на ондансетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде потенцирана с еднократно интравенозно приложение на дексаметазон (до 20 mg), непосредствено преди химиотерапията.

За профилактика на продължителното повръщане след първите 24 часа е препоръчително перорално лечение.

- **Деца**

Може да бъде прилаган еднократно интравенозно в доза 5 mg/m² непосредствено преди химиотерапията, след което в доза 4 mg перорално на 12-тия час след химиотерапията. Пероралното лечение с двукратен прием по 4 mg ондансетрон дневно може да продължи до 5 дни след курса на лечение.

- **Пациенти в напреднала възраст**

Понася се добре от пациенти над 65 год. възраст, което не налага промени в дозировката, честотата и начина на приложение.



- **Пациенти с бъбречни увреждания**

Промяна в дозировката, честотата и начина на приложение на лекарствения продукт не се налага, тъй като само около 5% от лекарствения продукт се елиминира през бъбреците. Фармакокинетиката му практически не се променя при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, на хронично хемодиализно лечение.

- **Пациенти с чернодробни увреждания**

При пациенти със средно до тежко изразена чернодробна недостатъчност клирънсът на ондансетрон се понижава двукратно, а елиминационният полуживот се удължава до 11,6 часа.

При пациенти с тежко изразена чернодробна недостатъчност клирънсът на ондансетрон се редуцира дву- и трикратно, поради което обемът на разпределение значително се повишава и елиминационният полуживот се удължава до 20 часа.

При тях дневната доза не трябва да надвишава 8 mg.

- **Бавни метаболитори на sparteine/ debrisoquine**

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се удължава при тази група пациенти. Многократният прием на лекарствения продукт не води до повишаване на серумните му концентрации. Промяна в дозировката, честотата и начина на приложение при тази група пациенти не се налага.

Постоперативно гадене и повръщане

- **Възрастни**

За профилактика на постоперативното гадене и повръщане се препоръчва приложение на лекарствения продукт в еднократна доза 4 mg бавно интравенозно или интрамускулно преди въвеждане в анестезия.

За лечение на изъвено гадене и повръщане след излизане от анестезия се препоръчва в еднократна доза от 4 mg бавно интравенозно или интрамускулно.

- **Деца**

За профилактика и лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца, подложени на хирургично лечение под обща анестезия се препоръчва интравенозно



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

приложение в доза 0,1 mg/kg ондансетрон, до максимална доза 4 mg преди, по време или след извеждане от анестезия.

За лечение на изявено следоперативно гадене и повръщане, може да се приложи бавно интравенозно в доза 0,1 mg/kg до максимална доза 4 mg.

- **Пациенти в напреднала възраст**

Съществуват ограничени данни за безопасността на ондансетрон при тази група пациенти. Съдейки от данните за приложение на лекарствения продукт при химио- и лъчелечение, не се налагат промени в дозировката, честотата и начина на приложение.

- **Пациенти с бъбречни увреждания**

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

- **Пациенти с чернодробни увреждания**

Клирънсът на ондансетрон при тази група пациенти значително се понижава, а елиминационният полуживот на продукта значително се удължава. При тях общата дневна доза не трябва да надвишава 8 mg.

- **Бавни метаболитори на sparteine/ debrisoquine**

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се удължава при тази група пациенти. Многократното приложение на лекарствения продукт не води до повишаване на серумните му концентрации. Промяна в дозировката, честотата и начина на приложение не се налага.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Възможни са реакции на свръхчувствителност при пациенти с доказана свръхчувствителност към други 5HT₃-рецепторни антагонисти, поради което лекарственият продукт трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация.

Ондансетрон забавя пасажа в дебелото черво. Необходимо е повишено внимание при пациенти с данни за субилеус по време на приложение на продукта.



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

Всяка ампула ондансетрон 2 mg/ml-4ml съдържа 36 mg натриев хлорид. Прилагането на повече от 6 ампули може да бъде рисково за пациенти на ниско солева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за индуциране или инхибиране на метаболизма на други лекарствени продукти, едновременно прилагани с ондансетрон. Липсват клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на ондансетрон с темазепам, фуросемид, трамадол, пропофол, както и алкохол.

Ондансетрон се метаболизира в черния дроб с участието на няколко цитохром Р450 ензимни системи: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2. В резултат на това пълното или частично инхибиране на активността на един от ензимите (напр. CYP2D6 - генетично обусловен дефицит) се компенсира от активността на другите ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс на лекарствения продукт.

• Ензимни индуктори

Продукти като карбамазепин, рифампицин, барбитурати, папаверин, гризеофулвин, глутетимид, фенитоин, фенилбутазон и двуазотен окис повишават клирънса на ондансетрон, което може да доведе до понижаване на серумните му концентрации.

• Ензимни инхибитори

Алопуринол, макролиди, дилтиазем, циметидин, дисулфирам, еритромицин, валпроева киселина, трициклични антидепресанти, МАО-инхибитори могат да повишат серумните концентрации на ондансетрон при едновременно приложение.

• Трамадол

Проучванията върху малък брой пациенти показват, че ондансетрон може да понижи аналгетичния ефект на трамадол.

4.6 Бременност и кърмене**Бременност**

Липсват клинични данни за безопасността от приложение на ондансетрон по време на бременност.



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

В опитите върху животни не се установява директен ембриотоксичен ефект, токсични ефекти върху плода, както и влияние върху хода на гестацията, пери- и постнаталното развитие. Резултатите от опитите върху животни обаче не винаги могат да бъдат екстраполирани върху хора, поради което приложението на ондансетрон по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Ондансетрон се екскретира в кърмата, което налага прекратяване на кърменето при пациентки, на лечение с лекарствения продукт.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ондансетрон не повлиява изпълнението на действия, изискващи активно внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При стандартно препоръчаните дозировки на ондансетрон съгласно показанията за употреба и лекарствената форма са възможни следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения в имунната система

Проявяват се рядко - бързи реакции на свръхчувствителност, понякога тежки, включително анафилаксия.

Нарушения в нервната система

Много чести - главоболие.

Нечести - екстрапирамидни реакции (нистагъм, дистонични реакции), без данни за трайни клинични последствия; припадъци.

Редки - замайване след бързо интравенозно приложение.

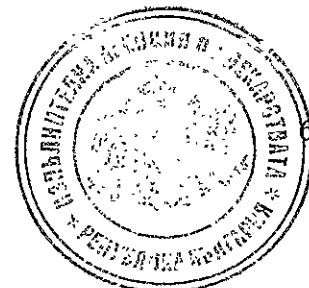
Нарушения от страна на очите

Редки - преходни зрителни смущения, като замъглено виждане, предимно след интравенозна апликация.

Много редки – амавроза, предимно при интравенозно приложение. В по-голямата част от случаите зрителните нарушения отзвучават за по-малко от 20 минути.

Нарушения в сърдечната дейност

Нечести - аритмии, болки и стягане в гърдите, със или без снижаване на ST сегмента на ЕКГ, брадикардия.



Съдови нарушения

Чести - чувство за затопляне или зачервяване.

Нечести - хипотония.

Нарушения в дихателната система, гръдния кош и медиастиnuma

Нечести - хълцане.

Нарушения в храносмилателната система

Чести - констипация.

Нарушения в чернодробно- жлъчната система

Нечести - асимптомно повишаване на чернодробните трансаминази (обикновено при пациенти, лекувани с цисплатин).

Общи нарушения и от страна на мястото на приложение

Чести - локални реакции на мястото на интравенозното инжектиране.

4.9 Предозиране**Симптоми и признаци**

Опитът с предозиране на ондансетрон е ограничен. Най-често симптомите на предозиране са подобни на тези, наблюдавани при прием на лекарствения продукт в терапевтична доза (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Лечение

Не е известен специфичен антидот на ондансетрон. В случай, че се подозира предозиране на лекарствения продукт, се препоръчва подходящо симптоматично лечение.

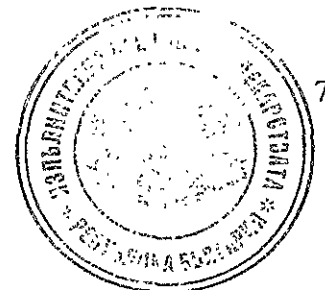
Приложението на ипекакуана за предизвикване на повръщане не се препоръчва, тъй като поради антиеметичния ефект на продукта повлияването е слабо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антиеметици, серотонинови антагонисти.

АТС код: A04AA01

Ондансетрон е мощен, високо селективен антагонист на серотониновите рецептори. Механизмът му на потискане на гаденето и повръщането не е ясен.



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

Химио- и лъчетерапията водят до освобождаване на серотонин (5HT) в тънкото черво, като по този начин се отключва рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусовите окончания с участие на серотониновите рецептори.

Ондансетрон блокира отключването на този рефлекс.

Активирането на вагусовите окончания може да причини освобождаване на 5HT в агеа postrema, намираща се в дъното на 4-я вентрикул. Това води до отключване на рефлекс на повръщане по централен механизъм. Антиеметичният ефект на ондансетрон след химио- и лъчетерапия се дължи, вероятно, на блокиране на 5HT₃-рецепторните неврони, локализирани както в централната, така и в периферната нервна система. Механизмите за появата на постоперативно гадене и повръщане не са напълно изяснени, но вероятно, са подобни на тези, след прилагане на цитостатично лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

В стомашно чревния тракт ондансетрон се резорбира изцяло пасивно след перорално приложение. Лекарственият продукт претърпява first-pass метаболизъм. Максимална плазмена концентрация се достига около 1,5 часа след прием. След прием на дози, по-високи от 8 mg се достигат по-високи плазмени концентрации на лекарствения продукт. Пероралното приложение на по-високи дози може да доведе до редукция на first-pass ефекта на лекарствения продукт.

Храната води до слабо повишаване на бионаличността на продукта. Едновременното приложение на антиацидни продукти не оказва влияние върху резорбцията.

Еквивалентна бионаличност се постига след i.v. и i.m. приложение.

Разпределение

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

Разпределението на ондансетрон след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение е сходно. Равновесният обем на разпределение е приблизително 140 l.



Метаболизъм

Метаболизира се в черния дроб с участието на няколко ензимни пътя. Липсата или понижената активност на някой от ензимите, като CYP2D6 (debrisoquine-полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на продукта. Фармакокинетичните свойства на продукта не се променят при многократен прием. Изследванията върху здрави доброволци в напреднала възраст показват много слабо повишаване на бионаличността при перорално приложение и елиминационния полуживот на ондансетрон, което няма клинично значение.

Елиминиране

Елиминира се от системното кръвообръщение основно с жлъчката. По-малко от 5% от резорбираната доза се елиминира непроменена чрез урината. Разпределението на ондансетрон след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение е сходно. Елиминационният полуживот е около 3 часа.

Специални групи пациенти**• Полово обусловени различия**

При жените се наблюдава по-бърза и по-добра резорбция на ондансетрон след перорален прием, понижен клирънс и по-малък обем на разпределение спрямо телесната маса, в сравнение със стойностите при мъжете.

• Деца

При деца от 4 до 12 години се наблюдава по-нисък клирънс и обем на разпределение в сравнение с възрастни пациенти.

При подрастващи (над 15 год.) фармакокинетичните параметри не се различават от тези при възрастни.

• Пациенти в напреднала възраст

Данните от проучвания при здрави доброволци на ондансетрон показват наличие на възрастово удължаване на елиминационния полуживот и слабо повишаване на бионаличността след пероралното приложение.

• Пациенти с бъбречни увреждания

При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), обемът на разпределение и системният клирънс на ондансетрон след



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

интравенозно приложение се понижават. Това води до слабо удължаване на елиминационния полуживот (5,4 часа), което няма клинично значение. При пациенти с тежка степен на бъбречни увреждания на хемодиализа (изследвани в междудиализните периоди), не се установяват промени във фармакокинетиката на лекарствения продукт след интравенозно приложение.

• **Пациенти с чернодробни увреждания**

При пациенти с тежки чернодробни увреждания системният клирънс на ондансетрон е значително редуциран с удължено време на полуживот (15-32 часа) и бионаличността след перорален прием приблизително 100%, което се дължи на забавения чернодробен метаболизъм.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След перорално и интравенозно приложение на високи дози ондансетрон при плъхове и мишки са наблюдавани смущения от страна на централната нервна система и поведенчески промени. Няма данни за таргетна органна токсичност.

При плъхове и кучета при перорално и интравенозно приложение на ондансетрон поведенчески промени и тремор са наблюдавани само след прилагане на високи дози. При плъхове се установява повишаване нивата на ALAT, без данни за хепатотоксичност.

Резултатите от разширени изпитвания за генотоксичност не показват мутагенни и кластогенни ефекти.

В проучвания при мишки и плъхове за цялата продължителност на живота карциногенност не е установена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества: натриев цитрат, монохидрат на лимонената киселина, натриев хлорид, натриев хидроксид, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

ZONDARON не трябва да се смесва в една спринцовка или система с други лекарствени продукти (вж. 6.6 Препоръки при употреба)



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

Може да се смесва само със съвместими разтвори, както е препоръчано (вж. 6.6 Препоръки при употреба).

6.3 Срок на годност

Две (2) години.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

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

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място, при температура под 30⁰ С. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковкатаПървична опаковка:

Стъклена безцветна ампула, съдържаща ондансетрон 2 mg/ml - 2ml или 2 mg/ml - 4ml.

Вторична опаковка:

Ампули 2 mg/ml – 2 ml: по 10 ампули в блистер от PVC фолио; по 1 или 10 блистера в картонена кутия с листовки.

Ампули 2 mg/ml - 4 ml: по 10 ампули в блистер от PVC фолио; по 1 или 5 блистера в картонена кутия с листовки.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

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

Съвместимост с интравенозни разтвори

Съгласно правилата за добра фармацевтична практика, интравенозните разтвори трябва да се приготвят непосредствено преди инфузията. Лекарственият продукт е съвместим със следните разтвори:

0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор,

0,3% калиев хлорид инфузионен разтвор,



ZONDARON® sol. inj. 2mg/ml-2ml; 4ml

5% глюкоза инфузионен разтвор,

10% манитол инфузионен разтвор,

Ringer – инфузионен разтвор.

ZONDARON 2 mg/ml sol. inj. 2 ml; 4 ml остава стабилен в продължение на 7 дни при стайна температура в горепосочените разтвори за интравенозна употреба. Въпреки това, използването му след повече от 24 часа не се препоръчва.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД, България

1220 София, ул. "Илиенско шосе" 16

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07. 01. 2007 г.

