

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБР...

ДАТА R-3595/14-05-09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANZEMET 200 mg, film-coated tablets
АНЦЕМЕТ 200 mg, филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа:
148 mg долазетрон (dolasetron) под формата на 200 mg долазетронов мезилат (dolasteron mesilate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Таблетките са овални, тъмно розови с напечатано лого на продукта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Овладяване на гадене и повръщане при пациенти подложени на първоначален или повторен курс противотуморна химиотерапия (включително високи дози cisplatin (цисплатина)).
За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане при високо рискови пациенти, подлежащи на интраабдоминални гинекологични операции или с известна анамнеза за постоперативно гадене и повръщане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

Възрастни

За предотвратяване на гадене и повръщане при пациенти получаващи еметогенна химиотерапия, се препоръчва еднократна доза от долазетронов мезилат 200 mg таблетки приблизително един час преди курс на химиотерапия.

За предотвратяване на късното гадене и повръщане след приключване на химиотерапевтичния цикъл се препоръчва еднократна доза от долазетронов мезилат 200 mg таблетки.

Долазетронов мезилат интравенозен или таблетки могат да се прилагат максимум до 4 последователни дни във връзка с всеки химиотерапевтичен цикъл.

Ефективността на долазетронов мезилат таблетки при овладяване на гаденето и повръщането може да се подобри чрез едновременно прилагане на кортикостероиди.

Деца:

Долазетронов мезилат е противопоказан при деца (виж т.4.3 и т.4.4).



Пациенти в напреднала възраст

Данните от пациентите и доброволците показват, че фармакокинетиката на долазетронов мезилат и активният му метаболит не се променят при пациенти на възраст 65 и повече години, и следователно не се налага коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречни увреждания

Плазмените нива на активния метаболит след перорално или интравенозно приложение на долазетронов мезилат са повишени при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min). Не е необходимо коригиране на дозата.

Малък процент от пациентите с бъбречни нарушения могат да метаболизират по-лошо, поради което плазмените нива при тях могат да са по-високи.

Пациенти с чернодробни увреждания

Плазмените нива на активния метаболит са увеличени след перорална употреба и остават непроменени след интравенозно приложение на долазетронов мезилат при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас В или С). Не се налага коригиране на дозата.

ПОСТ-ОПЕРАТИВНО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

Възрастни

За предпазване от пост-оперативно повръщане и гадене се препоръчва еднократна доза от 50 mg долазетронов мезилат, 2 часа преди поставяне на анестезията.

Деца

Долазетронов мезилат е противопоказан при деца (виж т.4.3 и т.4.4)

Пациенти в напреднала възраст

Данните от пациентите и доброволците показват, че фармакокинетиката на долазетронов мезилат и активният му метаболит не се променя при пациенти на възраст 65 и повече години, и следователно не се налага коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречни увреждания

Плазмените нива на активния метаболит се повишават след перорално приложение на Anzemet при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min), Не е необходимо коригиране на дозата.

Малък процент от пациентите с бъбречни нарушения могат да метаболизират по-лошо, поради което плазмените нива при тях може да са по-високи.

Пациенти с чернодробни увреждания

Плазмените нива на активния метаболит се повишават след перорална употреба или интравенозно приложение на долазетронов мезилат при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас В или С). Не се налага коригиране на дозата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо активното вещество или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

Долазетронов мезилат е противопоказан при деца и подрастващи под 18 години (виж т.4.4).

Долазетронов мезилат не трябва да се прилага при пациенти с подчертано удължен QT-интервал (например свързан с вродено удължаване на QT-интервала), пациенти с AV блок II и III степен, и такива получаващи едновременно антиаритмични лекарствени продукти клас I и III.



Няма достатъчно информация относно влиянието на долазетронов мезилат върху кардиограмата на подобни пациенти, за да се заключи, че лекарствения продукт може да се използва без опасност при тези обстоятелства.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

5-НТ₃ антагонистите, включително долазетронов мезилат, са показали удължаване на ЕКГ интервалите, включително и на QT интервала.

Употребата на 5-НТ₃ рецепторни антагонисти и други лекарствени продукти, удължаващи ЕКГ интервалите налагат внимание при пациенти със съществуващо удължаване в проводимостта, и особено на QT, пациенти със значителни електролитни нарушения, бедрен блок или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност. Виж. Т. 4.3 и 4. 8

Много често при деца и подрастващи се наблюдават сериозни изменения в електрокардиограмата.

Има доказателства, които предполагат, че тези сериозни изменения в QT интервалите са по-чести при деца отколкото при възрастни.

Отделни случаи на застойна суправентрикуларна и вентрикуларна аритмия, сърдечен арест и миокарден инфаркт са били наблюдавани при деца и подрастващи.

Долазетронов мезилат е противопоказан при деца и подрастващи (виж т.4.3).

Съобщават се реакции на кръстосана свръхчувствителност при пациенти, получавали други селективни 5-НТ₃ рецепторни антагонисти.

Въпреки че, досега такива реакции не са наблюдавани при пациенти, получаващи долазетронов мезилат, а са развили реакции на свръхчувствителност към други 5НТ₃ рецепторни антагонисти трябва да се следят внимателно след прилагане на долазетронов мезилат.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и е неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия с долазетронов мезилат и активният му метаболит е ниска при използваните обикновено в химиотерапията или хирургията лекарствени продукти, тъй като активният метаболит се елиминира по много пътища. Инхибирането или индуцирането на цитохром Р450 не предизвиква големи промени в клирънса на долазетронов мезилат, както е доказано при едновременно прилагане на cimetidine в продължение на 7 дни (пиковите плазмени концентрации и системната експозиция на активния метаболит нараснаха съответно с 15% и 24% респективно) и едновременно прилагане на rifampicin в продължение на 7 дни (пиковите плазмени концентрации и системната експозиция на активния метаболит намаляха със 17% и 28% респективно).

Ефикасността на долазетронов мезилат може да се усили чрез едновременно прилагане на кортикостероиди (dexamethasone).

4.6 Бременност и кърмене

Няма натрупан опит при хора.

Anzemet не трябва да се използва по време на бременност, освен ако очакваната полза за пациента е по-голяма от евентуалния риск за плода.



Долазетронов мезилат не показва тератогенни свойства при прилагането му при животни, и не влияе върху мъжкия и женския фертилитет, нито върху перинаталното и постнаталното развитие.

Не е известно дали долазетронов мезилат или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. Следователно, долазетронов мезилат не трябва да се употребява по време на кърмене.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива данни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: 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 ($< 1/10\ 000$).

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции при пациенти с карцином, получаващи долазетронов мезилат като еднократна доза по време на проучвания бяха: главоболие 21,9%, диария 9,9%, тахикардия 3,3%, треска 3,2% и отпадналост 3,2%; тези събития бяха наблюдавани със същата честота при 5-HT₃ рецепторния антагонист, с който се извършваше сравнението.

По време на проучване, при което долазетронов мезилат беше прилаган върху пациенти с карцином в продължение на седем последователни дни, най-често докладваните нежелани лекарствени реакции бяха:

главоболие 43,7%, констипация 32,1%, отпадналост 24,2%, нарушения на съня 16,9%, диспепсия 16,3%, диария 16,3%, коремни болки 15,7%, замаяност 14,0%, сънливост 12,0%, топли вълни 11,4%, болка 11,4%, анорексия 10,8%, промени във вкуса 8,7%, тръпки/треперене 7,9% и метеоризъм 6,1%; тези явления се наблюдават с подобна честота при 5HT₃ рецепторния антагонист с който се извършва сравнението.

Докладваните нежелани реакции при хирургични пациенти получаващи долазетронов мезилат в проучвания с еднократна доза бяха:

Чести:

Нарушения на нервната система: главоболие, замаяност

Сърдечно-съдови нарушения: брадикардия, хипотония, промени в Т-вълната на електрокардиограмата

Хепато-билиарни нарушения: леко преходно повишение на серумните трансминази

Редки:

Стомашно-чревни нарушения: чревни обструкции, панкреатит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: бронхоспазъм

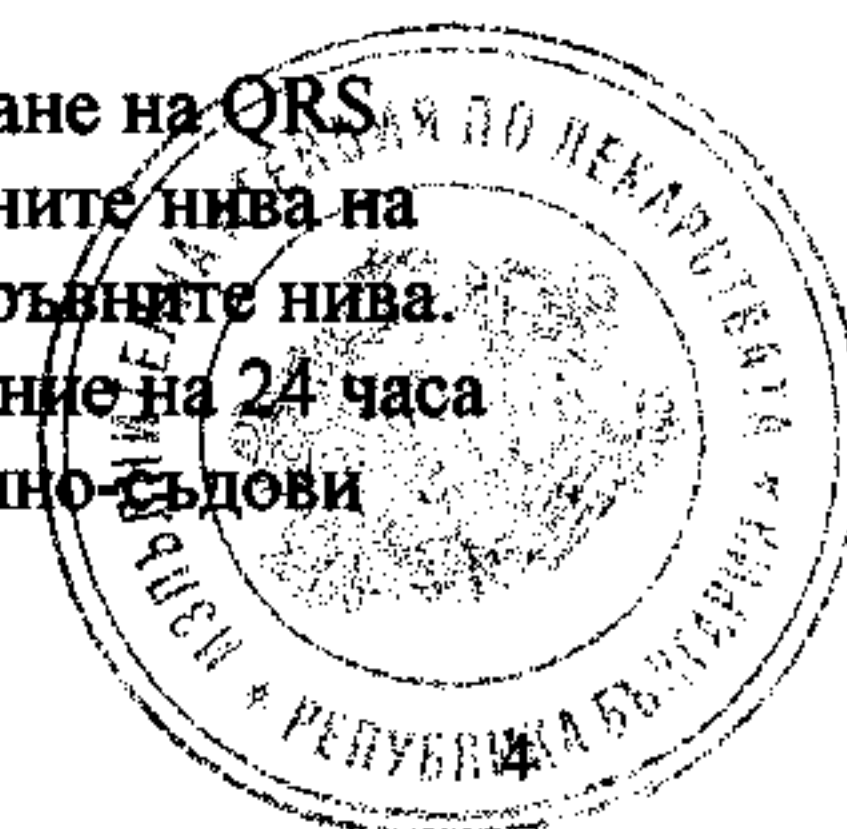
Сърдечни нарушения: сърдечна аритмия, тежка брадикардия

Хепато-билиарни нарушения: жълтеница

Нарушения на нервната система: гърчове

Съдови нарушения: оток

Обратими промени в ЕКГ интервалите (удължаване на PR и QT, разширяване на QRS комплексите) могат да възникнат и по степен и честота са свързани с кръвните нива на активния метаболит. Тези промени се самоограничават със спадането на кръвните нива. При някои пациенти се наблюдава удължаване на интервалите в продължение на 24 часа или повече време. Удължаването на интервалите може да доведе до сърдечно-съдови



усложнения, включително сърдечен блок или сърдечни аритмии. Такива са били рядко докладвани.

При пациенти на интравенозна форма са били докладвани следните нежелани реакции със следната честота:

Много редки:

Сърдечни нарушения: тахикардия с широк QRS комплекс или вентрикуларна тахикардия и вентрикуларна фибрилация/сърдечен арест.

Както и при други 5HT₃ рецепторни антагонисти, налице са съобщения за анафилактични/анафилактоидни реакции, включително кожни реакции като обрив, сърбеж, уртикария, респираторни реакции като бронхоспазъм и много редки съобщения за оток на лицето/ангиоедем и шок.

5.9 Предозиране

Признаци и симптоми:

Докладвани са случаи на предозиране.

Съобщава се за тежка хипотония, замаяност и удължаване на PR, QRS и QTc интервалите при предозиране след интравенозна инфузия.

Поведение при предозиране:

При съмнение за предозиране, състоянието на пациента се овладява с подкрепяща терапия. Не съществува специфичен антидот.

Не е известно дали долазетрон се излъчва при хемодиализа или при перитониална диализа.

При съмнения за предозиране, трябва да се направи ЕКГ и ако има клинични индикации, пациентът трябва да бъде кардиологично наблюдаван.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: Серотонин (5-HT₃) антагонисти
АТС код A04A A04

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Долазетронов мезилат и основният му метаболит са селективни серотонинови 5HT₃ антагонисти. Не е известен точният механизъм на действие като антиеметик. Серотониновите 5HT₃ рецептори се намират в нервните окончания на vagus в периферията и са разположени централно в химиорецепторната тригерна зона на area postrema. Смята се, че химиотерапевтичните средства предизвикват гадене и повръщане освобождавайки серотонин от ентерохромафинните клетки на тънкото черво и така освободеният серотонин активира 5HT₃ рецепторите разположени върху еферентните вагусови влакна, което предизвиква рефлекс за повръщане. Ефектът на долазетронов мезилат при овладяване на гаденето и повръщането, предизвикани от противотуморната терапия се дължи на антагонизиране на 5HT₃ рецепторите върху невроните разположени периферно и/или централно.

Механизмите на действие при постоперативно гадене и повръщане не са известни, но вероятно са налице общи пътища с тези на предизвиканите от химиотерапия гадене и повръщане.



5.2 Фармакокинетични свойства

а) Общи характеристики на активното вещество

Долазетронов мезилат се метаболизира бързо ($t_{1/2} < 10$ минути) и напълно до активния редуциран метаболит, който се разпределя широко из организма със среден привиден обем на разпределение от 5,5 – 7,9 l/kg. Свързването на активния метаболит с плазмените протеини е приблизително 69-77%.

Абсолютната бионаличност на пероралния разтвор е приблизително 75%.

Активният метаболит се елиминира чрез бъбречна екскреция (приблизително 30%) и по метаболитен път, главно чрез глюкурониране и хидроксилиране.

При хора $t_{1/2}$ на активния метаболит е 7-9 часа. Фармакокинетиката на активния метаболит в рамките на терапевтичния дозов диапазон е линейна.

б) Характеристики при пациенти

Фармакокинетиката на активния метаболит е подобна при пациенти с карцином, лица в напреднала възраст и при здрави млади индивиди от мъжки и женски пол.

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 10 ml/min), максималните плазмени нива на метаболита се повишават със 17% или респективно 34% след перорално приложение на Anzemet, а при системна експозиция се увеличават 2 пъти.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Class B or C), максималните плазмени нива на метаболитите са увеличени 18% и респективно 66% при системно прилагане след перорално приложение на Anzemet. Системната експозиция не се променя след интравенозно приложение на Anzemet при тази група пациенти.

При лошо метаболизиращите sparteine/debrisoquine, максималните плазмени нива на метаболита остават непроменени, докато системната експозиция се увеличава до 2 пъти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното ежедневно прилагане на dolasetron mesilate върху плъхове и кучета предизвиква явления от страна на ЦНС при плазмени концентрации в същия диапазон като при хора получили максималната препоръчвана перорална доза (200 mg). Не се съобщава за подобни ефекти с честота по-голяма отколкото тази при активното сравняемо вещество или плацебо сред хора.

Бяха наблюдавани гърчове след неколккратно перорално дозиране при плъхове (75 mg/kg/ден) и при кучета (10 mg/kg два пъти дневно), което доведе до плазмени концентрации равни или по-високи съответно от 7 и 1,2 пъти максималните плазмени концентрации при хора получавали най-високата препоръчвана перорална доза (200 mg). Гърчове бяха наблюдавани също и след еднократни перорални дози от 525 и 700 mg/kg съответно при мишки и плъхове.

Не беше открита мутагенност на долазетронов мезилат по време на разнообразен брой проучвания за мутагенност, в това число и микронуклеарно изследване при мишки.

Туморните находки сред групата на висока доза при проучванията за карциногенност сред мишки не бяха оценени като значими за краткосрочната клинична употреба.

В микромолярни концентрации долазетронов мезилат и неговия метаболит MDL 74,156 както и при другите 5-HT₃ антагонисти, блокират клонирани човешки сърдечни Na⁺ и HERG K⁺ йонни канали.



6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Лактоза монохидрат, нишесте прежелатинизирано, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.

Покритие на таблетката:

Опадгу pink филм-покритието съдържа:

Хипромелоза, макроголи, полисорбат 80, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (172).

Лак:

Карнаубски восък; Пчелен восък, бял

Масило: масило за надписване: опакоде S-1-8093.

Амониев хидроксид, етиленгликолов моноетил етер, лецитин, пропиленгликол, фармацевтичен лак, черен железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в блистерни опаковки от PVC/PVDC и алуминиево фолио, поставени в картонени кутии.

Големина на опаковките x 1, x 3; x 6 ; x 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Указания за употреба и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД,
София 1303, Бул. Ал. Стамболийски 103
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20021052

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

28.12.2002



10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

