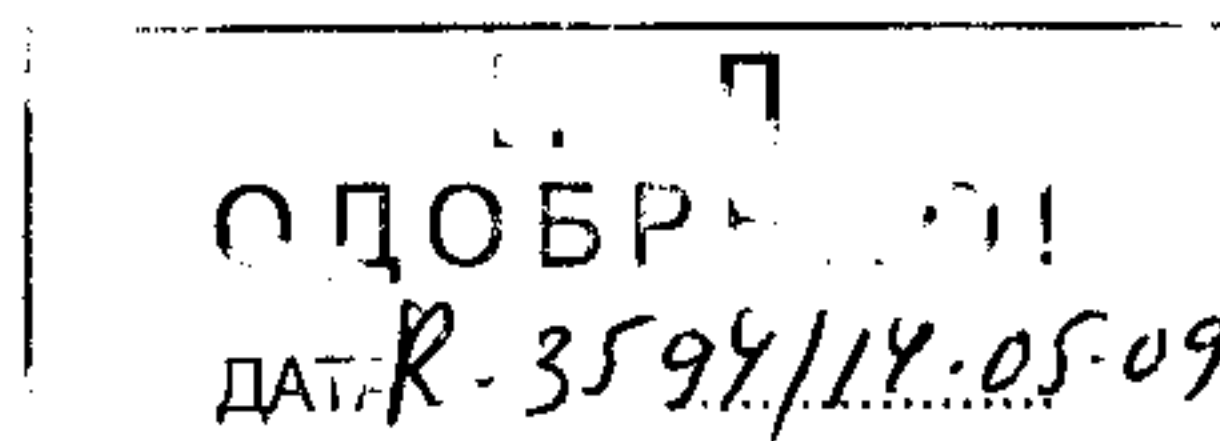


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANZEMET 100 mg/5 ml solution for injection
АНЦЕМЕТ 100 mg/5 ml инжекционен разтвор



2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Долазетронов мезилат 20 mg/ml (Dolasetron mesilate)

Всяка ампула съдържа:

100 mg долазетронов мезилат (dolasetron mesilate) в 5 ml в инжекционен разтвор.

За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор, без видими частици

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Овластяване на гадене и повръщане при пациенти подложени на първоначален или повторен курс противотуморна химиотерапия (включително високи дози cisplatin (цисплатин)).

Лечение на постоперативно гадене и повръщане.

Предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане при високорискови пациенти, като например подлежащи на интраабдоминални гинекологични операции, или такива с анамнеза за постоперативно гадене и повръщане.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Anzemet интравенозен може да се инжектира за повече от 30 секунди или разреден до 50 ml във физиологичен разтвор, 5% глюкоза или други съвместими интравенозни течности (вж. Раздел 6.2 "Несъвместимости") и да се инфузира за повече от 15 минути. Трябва да се избягва по-бързата инфузия. Вижте т.4.8.

ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

Възрастни

За предотвратяване на гадене и повръщане на пациенти, получаващи еметогенна химиотерапия, се препоръчва еднократна доза от Anzemet 100 mg интравенозен, приблизително 30 мин. преди всеки курс на химиотерапия.

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

Anzemet интравенозен или таблетки могат да се прилагат максимум до 4 последователни дни във връзка с всеки цикъл химиотерапия.



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

Педиатрични пациенти

Anzemet интравенозен е противопоказан при деца под 18 години (виж т.4.3 и т.4.4).

Пациенти в старческа възраст

Данните от пациентите и доброволците сочат, че фармакокинетиката на Anzemet и активният му метаболит не се променят при лица на възраст 65 и повече години, следователно не се налага корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Плазмените нива на активния метаболит остават непроменени след интравенозно или перорално прилагане на Anzemet при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас В или С по Child-Pugh). Не се налага корекция на дозата.

ПОСТОПЕРАТИВНО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

Възрастни

При появата на повръщане и гадене се препоръчва еднократна дневна доза от 12.5 mg долазетронов мезилат.

За предпазване от постоперативно гадене и повръщане се препоръчва еднократна дневна доза от 12.5 mg долазетронов мезилат, 2 часа преди поставяне на анестезията.

Педиатрични пациенти

Anzemet интравенозен е противопоказан при деца под 18 години (виж т.4.3 и т.4.4).

Пациенти в напреднала възраст

Данните от пациентите и доброволците показват, че фармакокинетиката на Anzemet и активният му метаболит не се променят при лица на възраст 65 и повече години, и следователно не се налага корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Плазмените нива на активния метаболит се повишават след перорално или инжекционно 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 увреждания могат да метаболизират по-лошо, поради което плазмените нива при тях може да са по-високи.

Пациенти с чернодробно увреждане

Плазмените нива на активния метаболит се повишават след перорално приложение или остават непроменени при интравенозно приложение на Anzemet при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас В или С по Child-Pugh). Не се налага корекция на дозата.

За повече подробности относно приложението виж т.6.6



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо лекарственото вещество или някое от помощните вещества на продукта

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

Anzemet интравенозен не трябва да се прилага при пациенти с подчертано удължен QTc-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.

Информацията относно влиянието на Anzemet интравенозен върху кардиограмата на подобни пациенти е недостатъчна, 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

Установено е, че 5HT₃ антагонистите, в това число и Anzemet интравенозен, предизвикват удължаване на ЕКГ интервалите, включително и на QT интервала.

Употребата на 5HT₃ рецепторни антагонисти и други лекарствени продукти, удължаващи ЕКГ интервалите налагат внимание при пациенти с налично удължаване на сърдечните интервали на провеждане, и особено на QT, пациенти със значителен електролитен бедрен блок, дисбаланс или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност. Вижте т. 4.3 и т. 4.8.

Много често при деца и подрастващи се наблюдават сериозни изменения в електрокардиограмата. Има данни, които показват, че тези сериозни изменения в QT интервала 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.

Употребата на долазетронов мезилат при деца и подрастващи е противопоказана (виж т.4.3).

Anzemet интравенозен не трябва да се инжектира интрамускулно.

Съобщава се за реакции на кръстосана свръхчувствителност при пациенти, получавали други селективни 5HT₃ рецепторни антагонисти. Въпреки, че реакции на кръстосана свръхчувствителност досега не са наблюдавани при долазетрон мезилат, пациентите развили реакции на свръхчувствителност спрямо други 5HT₃ рецепторни антагонисти трябва да се следят внимателно след прилагане на Anzemet интравенозен.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Потенциалът за клинично значими лекарствени взаимодействия демонстриран от Anzemet интравенозен и активният му метаболит е нисък при най-често употребяваните в химиотерапията или хирургията лекарствени продукти, тъй като активният метаболит се елиминира по много пътища. Инхибирането или индуцирането на цитохром P450 не предизвиква големи промени в клирънса на Anzemet интравенозен, както личи 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 спаднаха съответно със 17% и 28%респективно).



Ефикасността на Anzemet интравенозен може да се усили чрез едновременно прилагане на кортикостероиди (dexamethasone).

4.6. Бременност и кърмене

Няма натрупан опит при хора.

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

При приложение на долазетронов мезилат на животни не е установено да е тератогенен и не влияе върху мъжкия и женския фертилитет, нито върху перинаталното и постнаталното развитие.

Не е известно дали Anzemet или метаболитите му се екскретират в човешкото 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 е известно да има такава.

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 съобщаваните нежелани реакции при пациентите с карцином получаващи Anzemet интравенозен като еднократна доза по време на проучвания бяха главоболие 21,9%, диария 9,9%, тахикардия 3,3%, повишена температура 3,2% и отпадналост 3,2%; тези явления бяха наблюдавани със същата честота при 5HT₃ рецепторния антагонист с който се извършваше сравнението.

По време на проучване, при което Anzemet интравенозен се прилагаше интравенозно върху пациенти с карцином в продължение на седем последователни дни, най-често съобщаваните нежелани лекарствени явления 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%, замаяване 14,0%, сънливост 12,0%, горещи вълни 11,4%, болка 11,4%, анорексия 10,8%, промяна във вкуса 8,7%, тръпки/треперене 7,9% и флатуленция 6,1%; тези явления бяха наблюдавани със същата честота при 5HT₃ рецепторния антагонист, с който се извършваше сравнението.

Съобщаваните нежелани реакции при хирургични пациенти, получаващи интравенозно Anzemet 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 трансаминази

Редки:

Стомашно-чревни нарушения: чревни обструкции, панкреатит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: бронхоспазм

Сърдечни нарушения: сърдечна аритмия, тежка брадикардия

Хепато-билиарни нарушения: жълтеница

Нарушения на нервната система: гърчове



Съдови нарушения: оток

Възможно е да възникнат обратими промени в ЕКГ интервалите (удължаване на PR и QT, разширяване на QRS комплексите), които 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 и повече часа. Удължаването на интервалите би могло да доведе до сърдечно-съдови усложнения, включително сърдечен блок или сърдечни аритмии. За такива се съобщава в редки случаи.

Непосредствено при, или скоро след интравенозно болусно прилагане на долазетронов мезилат, е възможно да се наблюдават следните нежелани реакции:

Много редки:

Сърдечни нарушения: брадикардия, тежка хипотония, евнуално загуба на съзнание, ширококомплексна тахикардия или камерна тахикардия, както и на камерно мъждене/сърдечен арест след интравенозно приложение

Общи нарушения и ефекти на мястото на инжектиране: усещане за локална болка или парене.

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

4.9 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

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Серотонинови (5HT₃) антагонисти,

АТС код: A04A A04

Доласетрон мезилат и основният му метаболит са селективни серотонинови 5HT₃ антагонисти. Не е известен точният им механизъм на действие като антиеметик.

Серотониновите 5HT₃ рецептори се намират в нервните окончания на n. vagus в периферията и са разположени централно в химиорецепторната тригерна зона на агеа 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 Anzemet 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

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 ясен обем на разпределение от 5,5 – 7,9 l/kg. Свързването на активния метаболит с плазмените протеини е приблизително 69-77%.

Абсолютната бионаличност при приложение на перорален разтвор е около 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.

Специални популации

Фармакокинетиката на активния метаболит е еднаква 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 34%, респективно след интравенозно или перорално приложение на Anzemet и системната експозиция се увеличава до 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 перорално приложение на Anzemet I.V. 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 долазетронов мезилат върху плъхове и кучета предизвиква явления от страна на ЦНС при плазмени концентрации в същия диапазон като при хора получили максималната препоръчвана интравенозна доза (100 mg). Не се съобщава за подобни ефекти с честота по-голяма отколкото тази при активното сравняемо вещество или плацебо сред хора.

При плъхове са наблюдавани гърчове след неколнократно интравенозно дозиране (60 mg/kg/ден), което доведе до плазмени концентрации равни или по-високи от 7 пъти максималните плазмени концентрации при хора, получавали най-високата препоръчвана доза (100 mg). Гърчове са наблюдавани също и след еднократни интравенозни дози от 140 и 126 mg/kg съответно при мишки и плъхове.

Не е установена мутагенност на долазетрон 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 са оценени като значими за краткосрочната клинична употреба.

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



6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол, натриев трихидрат ацетат, ледена оцетна киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва в разтвори с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6. Важно е, когато и каквито лекарства да се прилагат едновременно с Anzemet интравенозен, системата и инжекционният порт да бъдат щателно промити със съвместим инфузионен разтвор между приложението на двата разтвора.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 4 години.

Разтвореният продукт – 24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Неразтворен продукт: съхранявайте ампулите в картонената опаковка при стайна температура (от 15 до 30°C), за да се предпази от светлина. При продължително излагане на светлина на работното място може да се получи леко пожълтяване на разтвора и да се увеличат разпадните продукти.

Разтворен продукт: разтворите за интравенозна употреба трябва да се използват незабавно след приготвянето им. Ако се налага да се съхрани, максималното време за съхранение на разтворите е 24 часа. Да се съхранява в хладилник (при температура от 2°C до 8°C).

6.5 Вид и състав на опаковката

Ампули от прозрачно стъкло тип I с вместимост 5 ml (100 mg) в картонена кутия.

Кутиите са опаковани в прозрачно фолио.

Опаковка - x 1 ампула

6.6 Специални предпазни мерки при работа

Ампулата и разтворът трябва да бъдат огледани преди употреба.

Да се използва само ако разтвора е бистър, безцветен и без частици. Да не се употребява, ако ампулата е повредена.

Съвместимост с инфузионни разтвори: Anzemet интравенозен трябва да се смесва само с препоръчаните инфузионни разтвори. Anzemet интравенозен е физически и химически стабилен в концентрации до 2 mg/ml в следните инфузионни разтвори:

5% Глюкоза

0,9% Натриев хлорид

10% Манитол

Разтвор на Хартман

0,18% Натриев хлорид / 4% Глюкоза

Anzemet е съвместим с полипропиленови спринцовки.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД,

София 1303, Бул. Ал. Стамболийски 103

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20021050



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

28.12.2002

8 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2009

