

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOFRAN 2 mg/ml solution for injection
ЗОФРАН 2 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от разтвора съдържа 2 mg ондансетрон (*ondansetron*), под формата на хидрохлорид дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастни:

Zofran е показан за овладяване на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия. Zofran 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

Приложение: интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.)

Освен Zofran инжекционен разтвор, съществуват още перорални лекарствени форми на Zofran. Това улеснява приложението и точното определяне на дозата.

Лечение на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия или лъчетерапия

Еметогенният потенциал на продуктите, използвани при лечение на тумори, зависи от различните дозировки и терапевтични комбинации. Изборът на дозов режим на ондансетрон се прави въз основа на еметогенния потенциал на терапията.

Възрастни

Еметогенна химиотерапия и лъчетерапия:

Препоръчаната доза е 8 mg ондансетрон, приложена бавно интравенозно или интрамускулно, непосредствено преди започване на терапията.

За предотвратяване на продължително повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20044016</u>
Разрешение № <u>9100</u> / <u>18.03.2010</u>
Одобрение №



Силно еметогенна химиотерапия (напр. големи дози цисплатина):

Ондансетрон в доза 8 mg може да бъде приложен като еднократна бавна интравенозна или интрамускулна инжекция, непосредствено преди химиотерапията. Дози над 8 и до 32 mg, може да се прилагат само чрез интравенозна инфузия, чрез разреждане в 50 до 100 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6), за не по-малко от 15 min.

Алтернативно, дозата от 8 mg Zofran може да се приложи чрез бавна интравенозна или интрамускулна инжекция, непосредствено преди химиотерапията, последвана от две интравенозни или интрамускулни инжекции по 8 mg, през 2 до 4 часови интервали или чрез непрекъсната инфузия по 1 mg/h до 24 часа.

Ефикасността на ондансетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде увеличена с еднократна интравенозна доза от 20 mg дексаметазонов натриев фосфат, приложена преди химиотерапията.

За предотвратяване на продължително повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение.

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. точка 5.1).

Ондансетрон инжекция трябва да се разтвори в 5 % 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 Zofran за предотвратяване на по-късно проявено или продължително гадене и повръщане, причинени от химиотерапия. Няма данни от контролирани клинични проучвания за приложението на Zofran при гадене и повръщане, причинени от лъчетерапия при деца.

Дозиране на базата на телесната повърхност:

Zofran трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 5 mg/m^2 . Интравенозната 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 дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 1. Дозиране при химиотерапия на базата на телесната повърхност – Деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Телесна повърхност	Ден 1 ^(a,6)	Дни 2-6 ⁽⁶⁾
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. 2 mg сироп след 12 часа	2 mg сироп на всеки 12 часа
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. 4 mg таблетка след 12 часа	4 mg таблетка на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

⁶ Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.



Дозирание на базата на телесното тегло:

Дозирането на базата на теглото води до по-високи общи дневни дози в сравнение с дозирането на базата на телесната повърхност (вж. точка 5.1).

Zofran трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 0,15 mg/kg. Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg. Две последващи интравенозни дози могат да бъдат приложени на 4-часови интервали. Общата дневна доза не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Дозирание при химиотерапия на базата на телесното тегло – Деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Тегло	Ден 1 ^(a,b)	Дни 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на 4-часови интервали	2 mg сироп на всеки 12 часа
> 10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg на 4-часови интервали	4 mg таблетка на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

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

Пациенти в напреднала възраст

Zofran се понася добре от пациенти над 65 години и не е необходима промяна в дозировката, честотата или начина на приложение.

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 серумният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза на ондансетрон (интравенозно и перорално) не трябва да надвишава 8 mg.

Бавни метаболитори 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

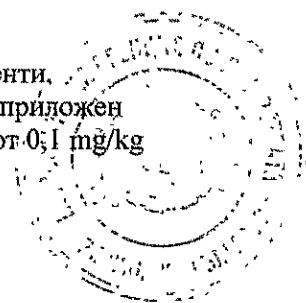
За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане се препоръчва приложение на еднократна доза от 4 mg ондансетрон, бавно интравенозно или интрамускулно при въвеждане в анестезия.

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 Zofran за лечение на постоперативно повръщане при деца под 2 годишна възраст.

Пациенти в напреднала възраст

Съществуват ограничени данни за ефекта от употреба на Zofran за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при тези пациенти. Въпреки това, при пациенти в напреднала възраст на химиотерапия, се установява добра поносимост към Zofran.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът на продукта е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза на ондансетрон (интравенозно и перорално) не трябва да надвишава 8 mg.

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.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Много рядко и предимно при интравенозно приложение на Zofran са съобщавани преходни ЕКГ промени, включително удължаване на QT-интервала. По тази причина трябва да се внимава при пациенти с нарушения на сърдечния ритъм или проводимост, при пациенти, лекувани с антиаритмични лекарства или бета- адренергични блокери и при пациенти със значителни електролитни нарушения.

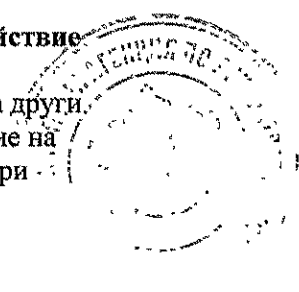
Ондансетрон забавя пасажа в дебелото черво. Необходимо е повишено внимание при пациенти със субилеус по време на приложение на продукта.

Педиатрична популация

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

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, трамадол, пропофол или алкохол.

Ондансетрон се метаболизира с участието на няколко чернодробни цитохром Р-450 ензима: СYP3A4, СYP2D6 и СYP1A2. В резултат на многото ензимни пътища за елиминиране на ондансетрон, инхибирането или намаляването на активността на един от ензимите (напр. СYP2D6 генетично обусловен дефицит) обикновено се компенсира от другите ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс или необходимата доза.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

При пациенти, приемали мощни индуктори на СYP3A4 (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.

Прилагането на Zofran с лекарства, удължаващи QT-интервала може да доведе до допълнително удължаване на QT-интервала. Едновременното прилагане на Zofran с кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини) може да повиши риска от аритмии (вж. точка 4.4).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Не е установено дали приложението на ондансетрон по време на бременност е безопасно.

От опитите при животни не се установява директен или индиректен токсичен ефект върху развитието на ембриона или на плода, гестационния период и пери- и постнаталното развитие. Все пак тъй като резултатите от опитите при животни не винаги могат да предскажат възможния отговор при човека, приложението на ондансетрон по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

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

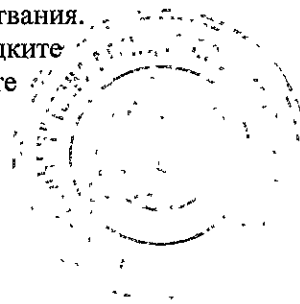
4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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, класифицирани по органи и системи и по честота.

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), включително единични съобщения. Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции обикновено се определят от данните от клинични изпитвания. Резултатите от групата, приемала 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 често: Главоболие.

Нечести: Наблюдавани са припадъци, двигателни нарушения (включително екстрапирамидни реакции като дистонични реакции, нистагъм и дискинезия без окончателни доказателства за трайни клинични последици).

Редки: Световъртеж 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.

При болшинството от докладваните случаи слепотата отшумява за по-малко от 20 минути. Повечето от пациентите са били подложени на химиотерапия, включваща цисплатина. При някои от случаите е докладван кортикален произход на преходната слепота.

Сърдечни нарушения

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

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Нечести: Хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Констипация.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Асимптоматично повишаване на стойностите, получени от чернодробните функционални тестове.*

*Тези резултати са наблюдавани обикновено при пациенти, подложени на химиотерапия с цисплатина.

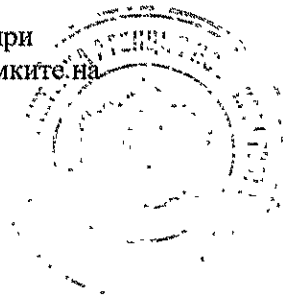
Общи нарушения и от страна на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на интравенозното инжектиране.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ондансетрон е ограничен. В повечето случаи симптомите при предозиране са подобни на тези, докладвани при пациенти, приемали продукта в рамките на препоръчаната доза (вж. точка 4.8).



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

АТС код: A04AA01

Механизъм на действие

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

Химиотерапевтичните лекарства и лъчетерапията може да доведат до освобождаване на 5HT в тънкото черво, като по този начин отключват рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусните окончания с участието на 5HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира отключването на този рефлекс.

Активирането на вагусните окончания може да причини освобождаване на 5HT 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 развитие на постоперативно гадене и повръщане не са напълно известни, но може би са подобни на тези, причинени от цитостатична химиотерапия.

Фармакодинамични ефекти

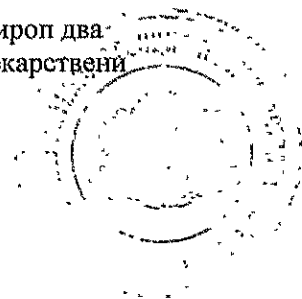
Ондансетрон не променя плазмените концентрации на пролактин.

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 i.v. + ондансетрон 4 mg p.o. след 8-12 часа или ондансетрон 0,45 mg/kg i.v. + плацебо p.o. 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 i.v. + ондансетрон 4 mg p.o.) и 41 % (0,45 mg/kg i.v. + плацебо p.o.). 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. и при 71 % от пациентите, когато ондансетрон е прилаган под формата на сироп в доза от 8 mg + 2-4 mg дексаметазон p.o. 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. Пълнен контрол на повръщането е постигнат при 56 % от пациентите.

Друго отворено, 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). Пълнен 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 от 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

Резорбция

В гастроинтестиналния тракт ондансетрон се резорбира пасивно и изцяло след перорално приложение, като претърпява first pass метаболизъм. Върхови плазмени концентрации се достигат 1,5 часа след прием. При приложение на дози над 8 mg, се достигат по-високи стойности на плазмена концентрация на ондансетрон, спрямо приетата доза. Пероралното приложение на по-високи дози може да доведе до редуциран first pass метаболизъм на продукта.

Приемът на храна води до слабо повишаване в стойностите на бионаличността.

Приложението на антиациди не оказва влияние.



Еквивалентна системна експозиция се постига след i.m. и i.v. 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. Равновесният обем на разпределение е приблизително 140 l.

Метаболизъм

Ондансетрон се елиминира от системното кръвообръщение основно през черния дроб с участието на няколко ензимни пътя. Липсата на ензима CYP2D6 (дебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на продукта. Фармакокинетичните свойства на продукта не се променят при редовен прием. Изследванията при здрави доброволци в напреднала възраст показват много слабо повишаване стойностите на орална бионаличност и плазмен полуживот на ондансетрон. Тези данни нямат клинично значение.

Елиминиране

Ондансетрон се елиминира от системното кръвообръщение основно през черния дроб. По-малко от 5 % от резорбираната доза се екскретира непроменена с урината. Разпределението на ондансетрон след перорално, интрамускулно или интравенозно приложение е сходно. Елиминационният полуживот е около 3 часа.

Специални групи пациенти

Полово обусловени различия

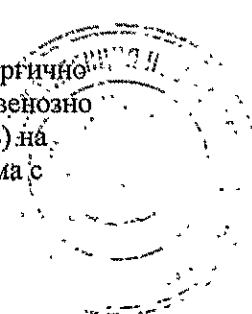
Установени са полово обусловени различия в разпределението на ондансетрон. При жените се установява по-бърза и по-добра резорбция след перорален прием, забавен системен клирънс и по-малък обем на разпределение (спрямо телесното тегло), в сравнение с тези стойности при мъже.

Деца и юноши (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 на тези 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 лица (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 бебета на възраст от 1 до 4 месеца. Обемът на разпределение е свързан с възрастта и е бил по-нисък при възрастни отколкото при бебета и деца. Клирънсът е свързан с теллото, но не е свързан с възрастта, като бебетата на възраст от 1 до 4 месеца са изключение. Поради малкия брой на изследваните лица 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 напреднала възраст

Проучвания при здрави доброволци показват наличие на възрастово зависимо слабо удължаване на елиминационния полуживот и слабо увеличаване на бионаличността след перорален прием.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), обемът на разпределение и системният клирънс на ондансетрон след i.v. 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 хемодиализа (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 прехепатален метаболизъм.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

След перорално и интравенозно приложение на високи дози ондансетрон при плъхове и мишки са наблюдавани смущения от страна на централната нервна система под формата на поведенчески промени. Не е установена таргетна органна токсичност.

Хронична токсичност:

При плъхове и кучета са провеждани проучвания с перорално и интравенозно приложение на ондансетрон. Поведенчески промени и тремор са наблюдавани при двата вида само при високи дози. При плъхове е наблюдавано временно покачване нивата на ALT, но не е установена хепатотоксичност.

Генотоксичност:

При проведени разширени изпитвания за генотоксичност на ондансетрон не са наблюдавани мутагенни или кластогенни ефекти.

Репродуктивна токсичност:

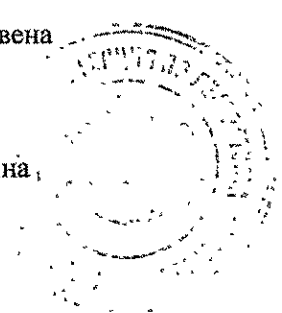
Извършени са изпитвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци с перорално и интравенозно приложение на ондансетрон. Не са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета, ембриофеталното и постнаталното развитие. При плъхове и зайци ондансетрон преминава през плацентата и се екскретира в млякото при плъхове.

Канцерогенност:

В проучвания с продължителност през целия живот на плъхове и мишки не е установена канцерогенност.

Допълнителни проучвания

Изследване с йонни канали от клонирана човешка тъкан от сърце показва потенциална



възможност на ондансетрон при клинично значими концентрации да повлиява сърдечната реполяризация чрез блокиране на hERG калиеви канали. *In vivo*, удължаване на QT-интервала е наблюдавано при опитни животни анестезирани котки, на които е приложен ондансетрон интравенозно в дози, надвишаващи 100 пъти тези, които са фармакологично ефективни. Подобни ефекти не са наблюдавани при маймуни. В клиничната практика са съобщавани преходни ЕКГ промени (вж. точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Както всяко лекарство, ондансетрон не трябва да се смесва в една спринцовка или система за инфузия с друго лекарство (вж. точка 6.6.).

Лекарството може да се смесва само със съвместими разтвори, както е препоръчано (вж. точка 6.6.).

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Zofran 2 mg/ml се предлага в безцветни стъклени ампули Тип I от 2 ml (съдържащи ондансетрон 4 mg/2 ml) или от 4 ml (съдържащи ондансетрон 8 mg/4 ml).

Zofran 2 mg/ml се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 ампула.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Съвместимост с интравенозни разтвори:

Съгласно правилата на добрата фармацевтична практика, интравенозните разтвори трябва да се приготвят непосредствено преди инфузията. Въпреки това е установено, че инжекционен ондансетрон без консерванти остава стабилен за 7 дни при стайна температура (под 25°C) под флуоресцентна светлина или в хладилник в следните разтвори за интравенозна инфузия:

NaCl i.v. Infusion BP 0,9 % w/v
Glucose i.v. Infusion BP 5 % w/v
Mannitol i.v. Infusion BP 10 % w/v
Ringers i.v. Infusion
KCl 0,3 % w/v и NaCl 0,9 % w/v i.v. Infusion BP



KCl 0,3 % w/v и Glucose 5 % w/v i.v. Infusion BP

Изследванията за съвместимост са проведени при използването на пликове за инфузия и системи от поливинилхлорид. Приема се, че разтворът се запазва еднакво стабилен при използването на пликове за инфузия от полиетилен или бутилки (банки) от стъкло тип 1.

Установено е, че в спринцовки от полипропилен, ондансетрон без консерванти се запазва стабилен при разтваряне в NaCl 0,9 % w/v или в глюкоза 5 % w/v. Счита се, че ондансетрон без консерванти, разтворен в препоръчаните по-горе съвместими разтвори, ще запази стабилността си в полипропиленови спринцовки.

Забележка: Необходимо е спазване на условията на асептика при приготвяне на разтвори за продължително съхранение.

Съвместимост с други лекарства:

Ондансетрон може да се прилага чрез интравенозна инфузия в доза 1 mg/h, като се използва плик за инфузия или перфузор. През Y-образната част на системата на ондансетрон в концентрация от 16 до 160 µg/ml (8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml), може да се прилагат следните лекарства:

- Цисплатин, в концентрации до 0,48 mg/ml (240 mg/500 ml), приложен за период от 1 до 8 часа.
- 5-флуороурацил, в концентрации до 0,8 mg/ml (2,4 g/3 l или 400 mg/500 ml), приложен в доза най-малко 20 ml/h (500 ml/24 h). По-високи концентрации от продукта може да причинят преципитация на ондансетрон. Инфузионният разтвор на 5-флуороурацил може да съдържа до 0,045 % w/v магнезиев хлорид. Това е продукт, който е съвместим.
- Корбоплатин, в концентрации между 0,18 mg/ml и 9,9mg/ml (т.е. между 90 mg/500 ml и 990 mg/100 ml), приложен за период от 10 минути до 1 час.
- Етопозид, в концентрации между 0,144 mg/ml и 0,25 mg/ml (т.е. между 72 mg/500 ml и 250 mg/l), приложен за период от 30 минути до 1 час.
- Цефтазидим, в дози между 250 mg и 2 g, разтворен по предписание от производителя в *aqua pro injectionibus* BP (т.е. между 2,5 ml за 250 mg и 10 ml за 2 g цефтазидим), приложен интравенозно за около 5 минути.
- Циклофосфамид, в дози между 100 mg и 1 g разтворен, както е препоръчано от производителя в *aqua pro injectionibus* BP (5 ml/100 mg циклофосфамид), приложен интравенозно за около 5 минути.
- Доксорубицин, в дози между 10 и 100 mg разтворен, както е препоръчано от производителя в *aqua pro injectionibus* BP (5 ml/10 mg доксорубицин), приложен интравенозно за около 5 минути.
- Дексаметазонов натриев фосфат в доза 20 mg може да се приложи бавно интравенозно за 2 до 5 минути през Y-образната част на системата, при концентрация на ондансетрон от 8 до 32 mg, разтворени в 50-100 ml съвместим разтвор, приложен за около 15 минути. Съвместимостта на дексаметазонов натриев фосфат и ондансетрон е доказана при едновременно приложение на двата продукта в една система. В системата се определят концентрации на дексаметазонов натриев фосфат от 32 µg до 2,5 mg/ml и от 8 µg до 1 mg/ml за ондансетрон.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
1408 София
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20011016

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

Дата на първо разрешаване: 16 октомври 1991 г.

Дата на последно подновяване: 24 ноември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

