

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Код Ред. № 20130227

Заявка № B61M7Hb-59979

Дата на издаване № 05-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ондансетрон Акорд 2 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор
 Ondansetron Accord 2 mg/ml solution for injection or infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка ампула от 2 ml съдържа 4 mg ондансетрон (*ondansetron*) като ондансетронов хидрохлорид дихидрат (*ondansetron hydrochloride dihydrate*).

Всяка ампула от 4 ml съдържа 8 mg ондансетрон (*ondansetron*) като ондансетронов хидрохлорид дихидрат (*ondansetron hydrochloride dihydrate*).

Помощни вещества с известно действие: 1 ml инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 3,62 mg натрий като натриев цитрат, натриев хлорид и натриев хидроксид.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

За овладяване на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия, 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.

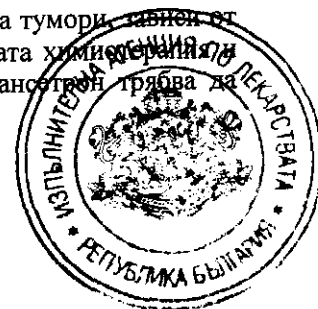
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия и лъчетерапия

Възрастни:

Еметогенният потенциал на продуктите, използвани при лечение на тумори, зависи от различните дозировки и терапевтичните комбинации на прилаганата химиотерапия и лъчетерапия. Начинът на приложение и дозовият режим на ондансетрон трябва да



бъдат гъвкави в интервал от 8-32 mg на ден и да бъдат избрани, както е показано по-долу.

Еметогенна химиотерапия и лъчетерапия:

Ондансетрон може да се прилага ректално, перорално (таблетки или сироп), интравенозно или интрамускулно.

За повечето пациенти, подложени на еметогенна химиотерапия или радиотерапия, ондансетрон 8 mg трябва да се прилага като бавна интравенозна инжекция (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулна инжекция, непосредствено преди лечението, последвана от 8 mg перорален прием на дванайсет часа.

За предотвратяване на по-късно появило се или продължително повръщане след първите 24 часа, се препоръчва перорално или ректално лечение с ондансетрон, с продължителност до 5 дни след курса на лечение.

Силно еметогенна химиотерапия:

За пациенти, подложени на силно еметогенна терапия, например при високи дози цисплатина, ондансетрон може да бъде приложен перорално, ректално, интравенозно или интрамускулно. Доказано е, че ондансетрон е еднакво ефективен в следните дозови схеми през първите 24 часа от химиотерапията:

- Еднократна доза от 8 mg чрез бавна интравенозна инжекция (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулна инжекция непосредствено преди химиотерапията.
- Една доза от 8 mg чрез бавна интравенозна инжекция (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулни дози от 8 mg през два до четири часа, или чрез непрекъснатата инфузия на 1 mg/час до 24 часа.
- Максимална начална интравенозна доза от 16 mg, разредена в 50-100 ml физиологичен разтвор или друга съвместима течност за инфузия (вж. точка 6.6) в продължение на не по-малко от 15 минути непосредствено преди химиотерапията. Началната доза ондансетрон може да бъде последвана от две допълнителни дози от 8 mg интравенозно (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулно през 4 часа.
- Еднократната доза не трябва да бъде по-висока от 16 mg, поради дозозависимо увеличение на риска от удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Изборът на дозов режим трябва да се определя от тежестта на еметогенното предизвикателство.

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 по-късно проявено или продължително повръщане след първите 24 часа, пероралното или ректално лечение с ондансетрон трябва да продължи до 5 дни след курса на лечение.

Педиатрична популация:

Гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия (CINV) при деца на възраст > 6 месеца и юноши:

Дозата при CINV може да се изчисли на базата на телесната повърхност (BSA) или теглото – вижте по-долу. В педиатрични клинични изпитвания, ондансетрон е прилаган чрез i.v. инфузия, разреден в 25 до 50 ml физиологичен разтвор или друга съвместима инфузионна течност, в продължение на не по-малко от 15 минути.



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).

Ондансетрон хидрохлорид трябва да се разтвори в 5% декстроза или 0,9% натриев хлорид или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6) и да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

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

Дозиране на базата на телесна повърхност:

Ондансетрон трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията, като еднократна интравенозна доза от 5 mg/m². Единичната интравенозна доза не трябва да надвишава 8 mg.

Пероралното приложение може да започне дванадесет часа по-късно и може да продължи до 5 дни (Таблица 1).

Общата доза за 24 часа (приложена като разделени дози) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 1: Дозиране при химиотерапия на базата на телесната повърхност (BSA) - Деца на възраст > 6 месеца и юноши

BSA	Ден 1 ^{a,b}	Дни 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. плюс 2 mg сироп след 12 часа	2 mg сироп на всеки 12 часа
≥ 0,6 m ² до ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. плюс 4 mg сироп след 12 часа	4 mg сироп или таблетки на всеки 12 часа
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. плюс 8 mg сироп или таблетки след 12 часа	8 mg сироп или таблетки на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да надвишава 8 mg.

^b Общата доза за 24 часа (приложена като разделени дози) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Забележка: Не всички лекарствени форми могат да бъдат на разположение.

Дозиране на базата на телесно тегло:

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).

Ондансетрон трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 0,15 mg/kg. Единичната интравенозна доза не трябва да надвишава 8 mg.

Две последващи интравенозни дози могат да бъдат приложени през 4-часови интервали. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (Таблица 2).

Общата доза за 24 часа (приложена като разделени дози) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.



Таблица 2: Дозирание при химиотерапия на базата на телесното тегло - Деца на възраст > 6 месеца и юноши

Тегло	Ден 1 ^(а,б)	Дни 2-6 ^(б)
≤10 kg	До 3 дози от 0,15 mg/kg i.v. на всеки 4 часа.	2 mg сироп на всеки 12 часа
> 10 kg	до 3 дози от 0,15 mg/kg i.v. на 4 всеки 4 часа.	4 mg сироп на всеки 12 часа

^а Интравенозната доза не трябва да надвишава 8 mg.

^б Общата доза за 24 часа (приложена като разделени дози) не трябва да надвишава дозата за възрастни от 32 mg.

Забележка: Не всички лекарствени форми могат да бъдат на разположение.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти от 65 до 74-годишна възраст, може да бъде следвана схемата на дозирание при възрастни. Всички интравенозни дози трябва да бъдат разредени в 50-100 ml физиологичен разтвор или друга съвместима инфузионна течност (вж. точка 6.6) и да се вливат в продължение на 15 минути.

При пациенти на 75-годишна възраст или по-възрастни, първоначалната интравенозна доза на ондансетрон не трябва да превишава 8 mg. Всички интравенозни дози трябва да бъдат разредени в 50-100 ml физиологичен разтвор или друга съвместима инфузионна течност (вж. точка 6.6) и да се вливат в продължение на 15 минути.

Началната доза от 8 mg може да бъде последвано от още две интравенозни дози от 8 mg, вливани в продължение на 15 минути и приложени в интервал не по-малък от четири 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:

При пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция клирънсът на ондансетрон е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен. При такива пациенти, общата дневна доза от 8 mg не трябва да се надвишава и поради това се препоръчва парентерално или перорално приложение.

Бавни метаболитори на спартеин/дебризоквин:

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при пациенти, класифицирани като бавни метаболитори на спартеин и дебризоквин. Поради това, при тези пациенти повторното дозирание ще даде нива на експозиция, които не се различават от тези на общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

Постоперативно гадене и повръщане (PONV):

Възрастни:

За предотвратяване на PONV: Ондансетрон може да се прилага перорално или чрез интравенозна или интрамускулна инжекция.

Ондансетрон може да се прилага като еднократна доза от 4 mg, интрамускулно или бавно интравенозно при въвеждане в анестезия.

За лечение на установена PONV: Препоръчва се единична доза 4 mg ондансетрон като интрамускулна или интравенозна инжекция.

Педиатрична популация:



PONV при деца на възраст ≥ 1 месец и юноши

За предотвратяване на PONV при педиатрични пациенти, подложени на хирургично лечение под обща анестезия, може да се приложи еднократна доза ондансетрон като бавна интравенозна инжекция (не по-малко от 30 секунди) в доза 0,1 mg/kg до максимум 4 mg преди, по време или след въвеждане в анестезия.

За лечение на PONV 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 на 0,1 mg/kg до максимум 4 mg.

Няма данни относно приложението на Ондансетрон Акорд за лечение на PONV при деца на възраст под 2 години.

Пациенти в старческа възраст:

Има ограничен опит в използването на ондансетрон за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при пациенти в старческа възраст. Въпреки това, ондансетрон се понася добре от пациенти над 65 години, подложени на химиотерапия.

Пациенти с бъбречно увреждане:

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

Пациенти с чернодробно увреждане:

При пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция клирънсът на ондансетрон е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен. При такива пациенти, общата дневна доза от 8 mg не трябва да се надвишава и поради това се препоръчва парентерално или перорално приложение.

Бавни метаболитатори на спартеин/дебризоквин:

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при пациенти, класифицирани като бавни метаболитатори на спартеин и дебризоквин. Поради това, при тези пациенти повторното дозиране ще даде нива на експозиция, които не се различават от тези на общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

Начин на приложение:

За интравенозна инжекция или интрамускулна инжекция или интравенозна инфузия след разреждане.

За инструкции относно разреждането на продукта преди приложение, вижте точка 6.6.

Предписващите, които възнамеряват да използват ондансетрон за предотвратяване или забавяне на гаденето и повръщането, свързано с химиотерапия или лъчетерапия при възрастни, юноши и деца, следва да имат предвид настоящата практика и съответните ръководства.

4.3 Противопоказания

Съвместно приложение с апоморфин (вж. точка 4.5). Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Реакции на свръхчувствителност са докладвани при пациенти с доказана свръхчувствителност към други селективни 5HT₂ рецепторни антагонисти.

Респираторните нарушения трябва да се лекуват симптоматично и лекарите трябва да им обръщат особено внимание, тъй като те могат да предшестваат реакции на свръхчувствителност.

Ондансетрон предизвиква дозозависимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1). Освен това, в постмаркетинговия период са докладвани случаи на *Torsade de Pointes* при употреба на ондансетрон. Избягвайте ондансетрон при пациенти със синдром на вроден 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 при пациенти с електролитен дисбаланс, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии или при пациенти приемащи други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT-интервала или електролитни аномалии.

Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на ондансетрон.

Налице са постмаркетингови съобщения за пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни аномалии) след едновременно приложение на ондансетрон и други серотонинергични лекарства (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs)). Ако едновременното лечение с ондансетрон и други серотонинергични лекарства е клинично оправдано, се препоръчва подходящо наблюдение на пациента.

Ондансетрон забавя пасажа в дебелото черво. Прилагането на продукта при пациенти със субилеус трябва да става с повишено внимание.

При пациенти, след 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 прием на ондансетрон.

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.

Ондансетрон Акорд съдържа 2,5 mmol (или 57,9 mg) натрий при прием на максималната дневна доза от 32 mg. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Педиатрична популация:

Педиатричните пациенти, получаващи ондансетрон с хепатотоксични химиотерапевтични средства, трябва да се наблюдават внимателно за увреждане на чернодробната функция.

CINV:

При изчисляване на дозата на база mg/kg и прилагането на три дози през 4 часови интервали, общата дневна доза ще бъде по-висока в сравнение с приложение на 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 при двете схеми на дозиране (вж. точка 5.1)



4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за предизвикано индуциране или инхибиране на метаболизма на други лекарства, приемани едновременно с ондансетрон. Данни от специфични изпитвания показват, че няма фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на ондансетрон с алкохол и темазепам.

Ондансетрон се метаболизира с участието на няколко чернодробни цитохром Р-450 ензими: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. Поради многообразието на метаболитните ензими, способващи за метаболиране на ондансетрон, инхибирането или намаляването на активността на един от ензимите (напр. CYP2D6 генетично обусловен дефицит) обикновено се компенсира от другите ензими и би следвало да доведе до малка или незначителна промяна в общия клирънс на ондансетрон или необходимата доза.

Необходимо е повишено внимание при съвместно приложението на ондансетрон с лекарства, които удължават QT-интервала и/или предизвикат електролитни нарушения (вж. точка 4.4).

Употребата на ондансетрон с лекарства, удължаващи QT-интервала може да доведе до допълнително QT-удължаване. Съвместното приложение на ондансетрон с кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини, като доксорубин, даунорубин или трастузумаб), антибиотици (като еритромицин), антимиотици (като кетоконазол), антиаритмици (като например амиодарон) и бета-блокери (например атенолол или тимолол), може да повиши риска от аритмии (вж. точка 4.4).

Серотонинергични лекарства (SSRI и SNRIs)

Има постмаркетингови съобщения за пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни аномалии) след едновременно приложение на ондансетрон и други серотонинергични лекарства (включително SSRIs и SNRIs) (вж. точка 4.4).

Апоморфин: Въз основа на съобщения за тежка хипотония и загуба на съзнание, когато ондансетрон е прилаган с апоморфин хидрохлорид, едновременната им употреба е противопоказана.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин: При пациенти, лекувани с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клирънсът на ондансетрон при перорално приложение се повишава и концентрациите му в кръвта са понижени.

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

Жените 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.

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

Кърмене

Тестовите показват, че ондансетрон се отделя в млякото при бозайници. Затова се препоръчва майките, приемащи ондансетрон, да не кърмят бебетата си.

Фертилитет

Няма информация за ефектите на ондансетрон върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В психомоторни тестове ондансетрон не нарушава степента на изпълнение, нито предизвиква седиране. Фармакологията на ондансетрон не предполага вредни последици за такива дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести; ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$).

Много честите, честите и нечестите реакции като цяло са определени от данните от клинични изпитвания. Честотата при прием на плацебо също е взета предвид. Редките и много редките реакции са като цяло определени от постмаркетинговите спонтанни съобщения.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции са определени при стандартно препоръчаните дози на ондансетрон. Профилите на нежеланите реакции при деца и юноши са били сравними с тези, наблюдавани при възрастни.

Нарушения на имунната система

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

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие.
Нечести: Припадъци, двигателни нарушения (включително екстрапирамидни реакции като дистонични реакции, окулогирична криза и дискинезия)⁽¹⁾.
Редки: Световъртеж по време на бързо интравенозно приложение.

Нарушения на окото

Редки: Преходни зрителни нарушения (напр. замъглено зрение), получаващо се предимно по време на интравенозно приложение.



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

Сърдечни нарушения

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

Нечести: Аритмии, гръдна болка със или без депресия на ST сегмент, брадикардия.

С неизвестна честота: Сърдечни нарушения: миокардна исхемия (вж. точка 4.4)

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Нечести: Хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Запек.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Асимптоматично повишаване на чернодробните функционални изследвания⁽³⁾.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на интравенозно инжектиране.

1. Наблюдавани са без дефинитивни доказателства за трайни клинични последствия.
2. По-голямата част на докладваните случаи на слепота са отзвучали в рамките на 20 минути. Повечето от пациентите са подложени на химиотерапия, включваща цисплатина. Някои от докладваните случаи на преходна слепота са с кортикален произход.
3. Тези събития най-често са наблюдавани при пациенти, подложени на химиотерапия с цисплатина.

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 националната система за съобщаване:

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 предозирането на ондансетрон е ограничен. В повечето случаи симптомите са подобни на тези, които вече са съобщавани при пациенти, приемащи препоръчителните дози (вж. точка 4.8). Проявите, които са били съобщени, включват зрителни нарушения, тежък запек, хипотония и вазовагален епизод с преходен AV блок втора степен.

Ондансетрон удължава дозозависимо QT-интервала. В случаите на предозиране препоръчва ЕКГ проследяване.



При малки деца след предозирание при перорално приложение са съобщавани случаи, съответстващи на серотонинов синдром,

Педиатрична популация

Съобщавани са педиатрични случаи, съответстващи на серотонинов синдром, след непреднамерено предозирание на ондансетрон (надвишаващо прием, изчислен при 4 mg/kg) при кърмачета и деца на възраст от 12 месеца до 2 години.

Лечение

Няма специфичен антидот за ондансетрон, следователно във всички случаи на съмнение за предозирание, се прилага подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

По-нататъчното лечение трябва да бъде в съответствие с клиничните показания или съгласно препоръките на националния център по токсикология.

Приложението на ипекакуана за лечение на предозирание 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: - Антиеметични средства и средства против гадене, серотонинов (5HT₃) антагонист
АТС код: A04AA01

Механизъм на действие

Ондансетрон е мощен, високо селективен 5HT₃ рецепторен антагонист.

Точният механизъм на действие при потискане на гаденето и повръщането не е известен. 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 вагусовите аферентни неврони чрез 5HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира отключването на този рефлекс. Активирането на вагусните окончания може да причини освобождаване на 5HT в *area postrema*, разположена на дъното на четвъртия вентрикул. Това може да доведе до рефлекс на повръщане по централен механизъм. Така ефектът на ондансетрон при овладяването на гаденето и повръщането, предизвикани от цитостатици и лъчетерапия, се дължи вероятно на антагонизъм на 5HT₃ рецепторните неврони, локализирани както в периферната, така и в централната нервна система.

Механизмите на развитие на постоперативно гадене и повръщане не са известни, но може би са подобни на тези, причинени от цитостатичната терапия.

Ондансетрон не променя плазмените концентрации на пролактин.

Ролята на ондансетрон при предизвикано от опиати повръщане още не е установена.

Удължаване на QT-интервала

Влиянието на ондансетрон върху QTc-интервала е оценено в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо и позитивно (моксифлоксацин) контролирано, кросъсочно проучване при 58 здрави възрастни мъже и жени.



Дозите ондансетрон са били 8 mg и 32 mg, инфузирани интравенозно в продължение на 15 минути. При най-високата изпитвана доза от 32 mg, максималната средна (горна граница на 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 на 90% CI) разлика в QTcF в сравнение с плацебо след коригиране спрямо изходното ниво, е била 5,8 (7,8) msec.

В това проучване не е имало QTcF измервания по-високи от 480 милисекунди и удължаване на QTcF повече от 60 msec. Не са наблюдавани значителни промени в електрокардиографски измерените PR или QRS интервали.

Педиатрична популация

CINV

Ефикасността на ондансетрон в контролирането на повръщане и гадене, предизвикани от химиотерапия при карцином, е оценена в двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 415 пациенти на възраст от 1 до 18 години (S3AB3006). В дните на химиотерапията на пациентите е прилаган ондансетрон 5 mg/m² интравенозно и ондансетрон 4 mg перорално след 8 до 12 часа или ондансетрон 0,45 mg/kg интравенозно и плацебо след 8 до 12 часа перорално. След химиотерапията на двете групи е прилаган 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно в продължение на 3 дни. Пълен контрол на повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията е постигнат при 49% (5mg/m² интравенозно и ондансетрон 4 mg перорално) и 41% (0,45 mg/kg интравенозно и плацебо перорално). След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно в продължение на 3 дни. Няма разлика в общата честота или естеството на нежеланите лекарствени реакции между двете терапевтични групи.

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

73% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган интравенозно в доза от 5mg/m² интравенозно заедно с 2-4 mg дексаметазон перорално;

71% от пациентите, когато ондансетрон е прилаган под формата на сироп в доза от 8 mg заедно с 2 до 4 mg дексаметазон перорално в дните на химиотерапията.

След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно в продължение на 2 дни. Няма разлика в общата честота или естеството на нежеланите лекарствени реакции между двете терапевтични групи.

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

Друго отворено, неоперативно проучване с едно рамо (S3A239) изследва ефикасността на една интравенозна доза от 0,15 mg/kg ондансетрон, последвана от две дози ондансетрон от 4 mg за деца на възраст под 12 години и 8 mg за деца на възраст ≥ 12 години (общ брой на децата N = 28). Пълен контрол на повръщането е постигнат при 42% от пациентите.



PONV

Ефикасността на еднократна доза на ондансетрон при предотвратяването на постоперативно гадене и повръщане е изследвана в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 670 деца на възраст от 1 до 24 месеца (след концептуална възраст ≥ 44 седмици, тегло ≥ 3 kg). Включените пациенти са били планирани за хирургично лечение под обща анестезия и са имали ASA статус \leq III. В рамките на пет минути след въвеждането в анестезия е приложена еднократна доза ондансетрон 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, приели ондансетрон (28% спрямо 11%, $p < 0,0001$).

Четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания са проведени при 1469 мъже и жени (на възраст от 2 до 12 години), с предстояща обща анестезия. Пациентите са били рандомизирани да получават или 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). Изследваният лекарствен продукт е прилаган най-малко 30 секунди, непосредствено преди или след въвеждане в анестезия. Ондансетрон е значимо по-ефективен от плацебо за предотвратяване на гадене и повръщане. Резултатите от тези изпитвания са обобщени в таблица 3.

Таблица 3 Профилактика и лечение на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти - отговор от лечението в продължение на 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 гадене	60	47	0.004

CR = липса на еметични епизоди, предотвратяване или спиране

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ондансетрон пасивно и напълно се абсорбира от стомашно-чревния тракт, като претърпява метаболизъм при първо преминаване (first pass). Пиковите плазмени концентрации от около 30 ng/ml се постигат приблизително за 1,5 часа след доза от 8 mg. За дози над 8 mg увеличението на системната експозиция на ондансетрон е по-голямо от пропорционалното; това може да се отрази с известно намаляване на метаболизма при първо преминаване при перорален прием на високи дози. Бионаличността след перорално приложение е слабо повишена от наличието на храна, но приложението на антиациди не оказва влияние.

След приложение на ондансетрон супозиторна форма, плазмените концентрации на ондансетрон стават откриваеми между 15 и 60 минути след приема. Концентрациите се повишават в най-вече в линейна прогресия, докато бъдат постигнати максимални концентрации на 20-30 ng/ml, обикновено 6 часа след приема. След това плазмените концентрации падат, но с по-бавни темпове, отколкото се наблюдават след перорално приложение, поради продължителната абсорбция на ондансетрон.

Проучванията при здрави възрастни доброволци в старческа възраст са показали, че абсорбцията на ондансетрон е клинично незначимо свързано с възрастта увеличаване на пероралната бионаличност (65%) и полуживот (пет часа) на ондансетрон.



4 mg интравенозна инфузия на ондансетрон, прилагана в продължение на 5 минути има пикови плазмени концентрации от около 65 ng/ml. След интрамускулно приложение на ондансетрон, пикови плазмени концентрации от около 25 ng/ml се постигат в рамките на 10 минути след инжектирането.

Разпределение

Разпределението на ондансетрон след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение е сходно, с терминален полуживот от около 3 часа и стационарен обем на разпределение от около 140 l. След интрамускулно и интравенозно приложение на ондансетрон се постига еквивалентна системна експозиция.

Ондансетрон не се свързва в голяма степен с протеините (70-76%).

Абсолютната бионаличност на ондансетрон в супозиторна форма е приблизително 60% и не се повлиява от пола.

Биотрансформация

Ондансетрон се елиминира от системното кръвообращение предимно чрез чернодробния метаболизъм чрез множество ензимни пътища. Липсата на ензима CYP2D6 (дебризоквин полиморфизъм) не оказва влияние върху фармакокинетиката на ондансетрон.

Елиминиране

По-малко от 5% от абсорбираната доза се екскретира непроменена в урината. Терминалният полуживот е около 3 часа.

Фармакокинетичните свойства на ондансетрон са непроменени при многократно дозиране.

Полуживотът във фазата на елиминиране след супозиторно приложение се определя от скоростта на абсорбция на ондансетрон, а не от системния клирънс и е приблизително 6 часа. Жените показват малко, клинично незначимо, удължаване на полуживота в сравнение с мъжете.

Специални популации пациенти

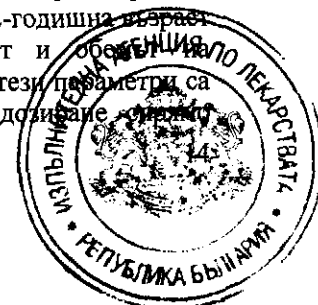
Пол

В разпределението на ондансетрон се демонстрират полови обусловени различия, като при жените има по-висока скорост и степен на абсорбция след орално приложение и намален системен клирънс и обем на разпределение (коригирани спрямо теглото).

Деца и юноши (на възраст от 1 месец до 17 години)

При педиатрични пациенти на възраст от 1 до 4 месеца (N = 19), подложени на операция, клирънсът след нормализиране за теглото е приблизително 30% по-нисък, отколкото при пациенти 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 от 5 до 24 месеца и от 3 до 12 години. Разликите във фармакокинетичните параметри при пациенти от 1 до 4 месеца могат да се обяснят отчасти с по-високия процент на общото водно съдържание в организма при новородени и кърмачета и по-големия обем на разпределение на водоразтворими лекарства като ондансетрон.

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, подложени на хирургична операция под обща анестезия, абсолютните стойности на клирънса и обема на разпределение на ондансетрон са 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 клирънсът и обемът на разпределение се нормализират към телесното тегло, стойностите на тези параметри са подобни между различните възрастови групи. Използването на дозирани



телесното тегло компенсира свързаните с възрастта промени и е ефективно при нормализиране на системната експозиция при педиатрични пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ на 428 пациенти (пациенти с ракови заболявания, хирургични пациенти и здрави доброволци) на възраст от 1 месец до 44 години, след интравенозно приложение на ондансетрон. Въз основа на този анализ, системната експозиция (AUC) на ондансетрон след перорално или интравенозно приложение при деца и юноши е сравнима с тази при възрастни, с изключение на кърмачета на възраст от 1 до 4 месеца. Той е свързан с възрастта и е по-нисък при възрастните, отколкото при бебета и децата. Клирънсът е свързан с теглото, но не и с напредването на възрастта, с изключение на кърмачета на възраст от 1 до 4 месеца. Трудно е да се направи заключение дали е имало допълнително намаляване на клирънса, свързано с напредването на възрастта при бебета от 1 до 4 месеца или просто променливостта е обусловена от малкия брой на пациентите, изучавани в тази възрастова група. Тъй като на пациентите по-малки от 6 месечна възраст ще им бъде прилагана само еднократна доза при постоперативно гадене и повръщане, е малко вероятно намаленият клирънс да има клинично значение.

Пациенти в старческа възраст

Ранни проучванията във фаза I при здрави възрастни доброволци са показали слабо свързано с възрастта понижение на клирънса и удължаване на полуживота на ондансетрон. Въпреки това, широката интериндивидуална вариабилност води до значително припокриване във фармакокинетичните параметри между млади пациенти (< 65 години) и пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), като не се установяват разлики в безопасността и ефикасността, наблюдавани между млади и възрастни пациентите с рак, участващи в CIN V клинични проучвания, които да обосновават различни препоръки за дозиране за пациенти в старческа възраст.

Въз основа на по-скорошни данни от изследвания на плазмените концентрации на ондансетрон и моделиране експозиция-отговор, се прогнозира по-голям ефект върху QTcF при пациенти ≥ 75 -годишна възраст, в сравнение с млади възрастни. Специфична информация за дозиране е предвидена за пациенти над 65-годишна възраст и над 75 - годишна възраст за интравенозно дозиране (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), системният клирънс и обем на разпределение са намалени след интравенозно приложение на ондансетрон, което води до леко, но клинично незначимо увеличение на елиминационен полуживот (5,4 h). Едно проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които се нуждаят от хемодиализа (проучени между диализите) показва, че фармакокинетиката на ондансетрон по същество остава непроменена след интравенозно приложение.

Чернодробно увреждане

След перорално, интравенозно или мускулно приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане, системният клирънс на ондансетрон е значително намален с удължен елиминационен полуживот (15-32 часа) и перорална бионаличност приблизително 100%, поради намален пресистемен метаболизъм. Фармакокинетиката на ондансетрон след прилагане на свещичка не е оценяван при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.



При пълхове ондансетрон и неговите метаболити се натрупват в млякото в съотношение мляко:плазма 5,2:1.

Едно проучване с клонирани йонни канали на човешка тъкан от сърце показва, че ондансетрон има потенциал да повлияе на сърдечната реполяризация чрез блокиране на HERG калиевите канали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на рН)
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен
3 години

Инжекция
Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след първото отваряне.

Инфузия
Химическата и физическата стабилност в периода на използване е доказана за 7 дни при 25°C и 2-8°C с разтворите, посочени в точка 6.6.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да надвишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте ампулите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тип I безцветни стъклени ампули/кафяви стъклени ампули:
2 ml:

Видове опаковки: Картонена кутия, съдържаща 10 ампули.
Картонена кутия, съдържаща 5 ампули.



4 ml:

Видове опаковки: Картонена кутия, съдържаща 10 ампули.
Картонена кутия, съдържаща 5 ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът не трябва да се стерилизира в автоклав.

Инжекционният разтвор на ондансетрон трябва да се смесва само с препоръчваните инфузионни разтвори:

Натриев хлорид за интравенозна ВР инфузия 0,9% w/v

Глюкоза за интравенозна инфузия ВР 5% w/v

Манитол за интравенозна инфузия ВР 10% w/v

Рингер за интравенозна инфузия

Калиев хлорид 0,3% w/v и натриев хлорид 0,9% w/v за интравенозна инфузия ВР

Калиев хлорид 0,3% w/v и глюкоза 5% w/v за интравенозна инфузия ВР

Стабилността при инжектиране на ондансетрон след разреждане с препоръчителните инфузионни разтвори е демонстрирана в концентрации 0,016 mg/ml и 0,64 mg/ml.

Изследвания за съвместимост са проведени при използване на инфузионни сакове от поливинилхлорид с поливинилхлоридни комплекти за инфузия, инфузионни сакове от полиетилен, стъклени бутилки тип 1 и полипропиленови спринцовки. Разреждания на ондансетрон Акорд 2 mg/ml инжекционен разтвор в: манитол 10% инжекционен разтвор, разтвор на Рингер, калиев хлорид 0,3% и натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор, калиев хлорид 0,3% и декстроза 5% инжекционен разтвор, натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор и глюкоза 5% инжекционен разтвор, са демонстрирали стабилност при използване на поливинилхлоридни инфузионни сакове и поливинилхлоридни комплекти за инфузия, полиетиленови инфузионни сакове, стъклени бутилки тип 1 и полипропиленови спринцовки.

Съвместимост с други лекарства: ондансетрон може да се прилага чрез интравенозна инфузия при използване на инжекционни разтвори на натриев хлорид 0,9% и глюкоза 5% в доза 1 mg/час, от инфузионен сак или перфузор. През Y-образната част на системата на ондансетрон в концентрация от 16 до 160 mg/ml (8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml), могат да се прилагат следните лекарства:

Цисплатина, в концентрации до 0,48 mg/ml (240 mg/500 ml), приложена за период от 1 до 8 часа.

Карбоплатина, в концентрации между 0,18 mg/ml и 9,9 mg/ml (т.е. между 90 mg/500 ml и 990 mg/100 ml) приложена за период от 10 минути до 1 час.

Етопозид, в концентрации между 44 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 на производителя във вода за инжекции ВР (т.е. между 2,5 ml за 250 mg и 10 ml за 2 g цефтазидим), приложен като интравенозна болус инжекция за около 5 минути.

Циклофосфамид, в дози между 100 mg и 1 g разтворен по предписание на производителя във вода за инжекции ВР (5 ml за 100 mg циклофосфамид) приложен като интравенозна болус инжекция за около 5 минути.



Доксорубицин, в дози между 10 и 100 mg разтворен по предписание на производителя във вода за инжекции ВР (5 ml/10 mg доксорубицин), приложен интравенозно за около 5 минути.

Дексаметазон: Дексаметазонов натриев фосфат в доза 20 mg може да се приложи като бавна интравенозна инжекция за 2 до 5 минути през Y-образната част на системата, при концентрация на ондансетрон от 8 до 16 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 микрограма до 2,5 mg/ml и от 8 микрограма до 0,75 mg/ml за ондансетрон.

Задължително е разтворът да се провери визуално преди употреба (както и след разреждане). Трябва да се използват само бистри разтвори без частици.

Разредените разтвори трябва да се съхраняват на място, защитено от светлина. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20130227

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

Дата на първо разрешаване: 18.07.2013 г.
Дата на последно подновяване: 18.02.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2022 г.

