

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANZEMET 200
АНЦЕМЕТ 200

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6597/28.12.02	
630/03.12.02	<i>Меруц</i>

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Овладяване на гадене и повръщане при пациенти подложени на първоначален или повторен курс противоканцерозна химиотерапия (включително високи дози цисплатина).

4.2. Дозировка и начин на приложение

ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ ПРОТИВОКАНЦЕРОЗНА ТЕРАПИЯ

Възрастни

За предотвратяване на гадене и повръщане при пациенти получаващи еметогенна химиотерапия, се препоръчва еднократна доза от 200 mg Anzemet таблетки приблизително един час преди всяка апликация химиотерапия. За предотвратяване на късното гадене и повръщане (след първите 24 часа) след приключване на химиотерапевтичния цикъл, се препоръчва еднократна дневна доза от 200 mg Anzemet таблетки. Anzemet 200 mg таблетки могат да се прилагат максимум до 4 последователни дни във връзка със всеки химиотерапевтичен цикъл.

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



Деца

Няма достатъчно данни за ефективността и безопасността на Anzemet при деца, поради което продуктът не се препоръчва за приложение при тази възрастова група.

Лица в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречни увреждания

След перорално 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 чернодробни увреждания

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

4.3. Противопоказания

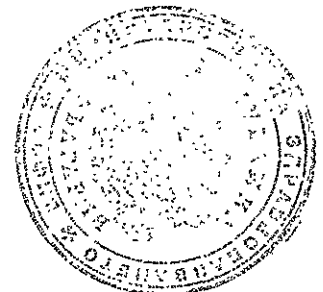
Anzemet не трябва да се прилага при пациенти с подчертано удължен QT-интервал (например свързан с вродено удължаване на QT-интервала), пациенти с AV блок II и III степен, и такива получаващи същевременно антиаритмични лекарствени продукти клас I и III. Информацията относно влиянието на Anzemet върху кардиограмата на подобни пациенти е недостатъчна за да се заключи, че лекарството може да се използва без опасност при тези обстоятелства.

Свръхчувствителност спрямо която и да е от съставките на лекарствения продукт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Открито беше, че 5HT₃ антагонистите, в това число и Anzemet, 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



дисбаланс, бедрен блок или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност. Вж. раздели 4.3 "Противопоказания" и 4.8 "Нежелани лекарствени реакции". Съобщава се за реакции на кръстосана свръхчувствителност при пациенти, получавали други селективни 5HT₃ рецепторни антагонисти. Въпреки, че досега реакции на кръстосана свръхчувствителност не са наблюдавани при dolasetron mesilate, пациентите развили реакции на свръхчувствителност спрямо други 5HT₃ рецепторни антагонисти трябва да се следят внимателно след прилагане на Anzemet.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Потенциалът за клинично значими лекарствени взаимодействия демонстриран от Anzemet 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, 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%) и едновременно прилагане на rifampin в продължение на 7 дни (пиковите плазмени концентрации и системната експозиция на активния метаболит спаднаха съответно със 17% и 28%).

Ефективността на Anzemet може да се усили чрез едновременно прилагане на dexamethasone.

4.6. Бременност и кърмене

Няма натрупан опит при хора. Anzemet 200 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 прилагане върху животни dolasetron mesilate не е тератогенен и не влияе върху мъжкия и женския фертилитет, нито върху перинаталното и постнаталното развитие.

Не е известно дали Anzemet 200 или метаболитите му се екскретират в човешкото мляко. Ето защо, препоръчително е майките получаващи Anzemet 200 да не кърмят бебетата си.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно да има такава.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите с карцином получаващи Anzemet 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.

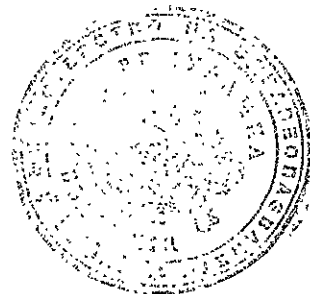
По време на проучване, при което Anzemet се прилагаше върху пациенти с карцином в продължение на седем последователни дни, най-често съобщаваните нежелани лекарствени явления бяха главоболие 43,7%, констипация 32,1%, отпадналост 24,2%, нарушения на съня 16,9%, диспепсия 16,3%, диария 16,3%, коремни болки 15,7%, замаяване 14,0%, сънливост 12,0%, горещи вълни 11,4%, болка 11,4%, анорексия 10,8%, промени 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.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при хирургични пациенти получаващи Anzemet в проучвания с еднократна доза бяха брадикардия 10,0%, главоболие 8,3%, промени в T-вълната 4,6% и замаяване 4,0%. тези явления бяха наблюдавани с подобна честота при плацебо.

При всички клинични проучвания, хипотензия се наблюдаваше при 1,9% от пациентите на dolasetron; тези явления бяха наблюдавани с подобна честота при плацебо или при активния продукт за сравнение. Също така, се съобщаваше за единични случаи на безсимптомни повишения в серумните трансаминази. Налице са съобщения за редки (< 0,1%) чревни обструкции, панкреатит, жълтеница, гърчове, сърдечна аритмия, бронхоспазъм, тежка брадикардия и оток. Не е доказана връзка между тези явления и Anzemet.

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.

Както и при други 5HT₃ рецепторни антагонисти, налице са съобщения за реакции на свръхчувствителност като обрив, сърбеж, уртикария, бронхоспазъм и много редки съобщения за ангиоедем и анафилаксия. (вж. Раздел 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").



4.9. Предозиране

Не съществува специфичен антидот за Anzemet. При подозрения за предозиране, състоянието на пациентите трябва да се овладява със симптоматична и поддържаща терапия в рамките на изчаквателното поведение. При клинични показания, трябва да се мониторира сърдечната дейност на пациента.

При дете получило 6 mg/kg перорално, не се развили клинични симптоми и не беше приложено лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група – Серотонин (5- HT₃) антагонисти

АТС код А04А А04

ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

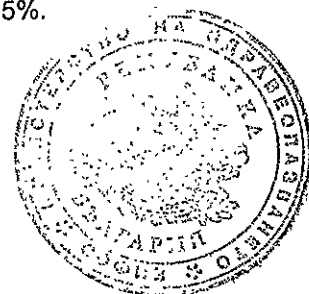
Dolasetron mesilate и основният му метаболит са селективни серотонинови 5HT₃ антагонисти. Не е известен точният им механизъм на действие като антиеметик. Серотониновите 5HT₃ рецептори се намират в нервните окончания на n. vagus в периферията и са разположени централно в хеморецепторната тригерна зона на area postrema. Смята се, че химиотерапевтичните средства предизвикват гадене и повръщане освобождавайки серотонин от ентохромафинните 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 противораковната 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.

5.1. Фармакокинетични свойства

а) Общи характеристики на активното вещество

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

Абсолютната бионаличност на пероралния разтвор е приблизително 75%.



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

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

б) Характеристики при пациенти

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

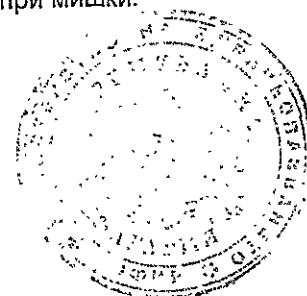
Въпреки че поради недостатъчни данни относно ефективността и безопасността, Anzemet не се препоръчва при деца, налице са следните данни. При педиатричен контингент пациенти с карцином, клирънсът на активния метаболит е увеличен 1,3 до двукратно (12 до 17 години) и 2 до 3 пъти (възраст 3 – 11 години) в сравнение с възрастни пациенти с карцином или здрави доброволци. При педиатричен контингент хирургични пациенти, клирънсът на активния метаболит е увеличен приблизително 1,4 пъти (възраст 2 – 12 години) в сравнение със здрави възрастни доброволци. Тези разлики водят до значително по-ниски плазмени нива и системна експозиция в сравнение със същите при възрастни получаващи същите дози. При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min}$), максималните плазмени нива на метаболита се повишават със 34% след перорално приложение на Anzemet. При лошо метаболизиращите sparteine/debrisoquine, максималните плазмени нива на метаболита остават непроменени, докато системната експозиция се увеличава до 2 пъти.

5.2. Предклинични данни за безопасност

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

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

Не беше открита мутагенност на dolasetron mesilate 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 канцерогенност сред мишки не бяха оценени като значими за краткосрочната клинична употреба.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:	Lactose Pregelatinised Starch Crosscarmellose Sodium Magnesium Stearate
Покритие на таблетката:	Opadry pink филм-покритието съдържа: Hydroxypropylmethylcellulose Polyethylene glycol Polysorbate 80 Titanium Dioxide (E171). Red Iron Oxide (E172).
Лак:	Carnauba Wax White Beeswax
Масило:	Ammonium hydroxide, ethylene glycol monoethyl ether, lecithin, propylene glycol, pharmaceutical glaze, synthetic black iron oxide

6.2. Несъвместимости

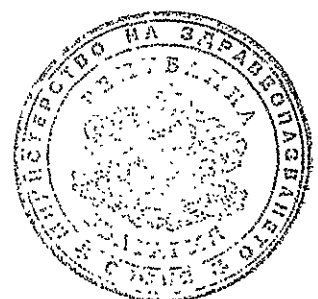
Няма отношение.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма такива



6.5. Вид и състав на опаковката

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

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

6.6. Указания за употреба / работа

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aventis Pharma Deutschland GmbH D- 65926 Frankfurt am Main – Germany

Производител

Patheon SA 38 317 – Jallieu, France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО/**

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНАТА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

ЮЛИ 2001

