

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ

ПРОДУКТ

ANZEMET 12.5 mg / 0.625 ml

АНЦЕМЕТ 12.5 mg / 0.625 ml

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Dolasetron mesilate 20 mg/ml

Всяка ампула съдържа:

9.3 mg dolasetron, като 12.5 mg dolasteron mesilate в 0.625 ml инжекционен разтвор.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инжекции.

Бистър, безцветен разтвор, без видими частици

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Anzemet IV може да се инжектира за 30 секунди или разреден до 50 ml във физиологичен разтвор, 5% глюкоза или други съвместими интравенозни течности (вж. Раздел 6.2 "Несъвместимости") и да се инфузира за период от 30 секунди до 15 минути. Трябва да се избягва по-бързото инфузиране (вж. Раздел "Нежелани лекарствени реакции").

ПОСТОПЕРАТИВНО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

Възрастни

С терапевтична цел веднага след появата на гадене или повръщане, трябва да се приложи еднократна доза. Препоръчителната терапевтична доза е 12,5 mg.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 11-6596/28.12.22	
630/03-12-02	<i>[Signature]</i>



За предотвратяване на постоперативното гадене и повръщане, се препоръчва еднократна доза Anzemet IV при приключване на анестезията. Препоръчителната профилактична доза е 12,5 mg.

Деца

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

Лица в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречни увреждания

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

Не е необходимо коригиране на дозата.

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

Пациенти с чернодробни увреждания

Плазмените нива на активния метаболит остават непроменени след интравенозно 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 лекарственото вещество или някое от помощните вещества на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Открито беше, че 5HT₃ антагонистите, в това число и Anzemet, предизвикват удължаване на EKG интервалите, включително и на QT интервала.



Употребата на 5HT₃ рецепторни антагонисти и други лекарствени продукти, удължаващи ЕКГ интервалите налагат внимание при пациенти с налично удължаване на сърдечните интервали на провеждане, и особено на QT, пациенти със значителен електролитен бедрен блок, дисбаланс или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност. Вж. раздели 4.3 "Противопоказания" и 4.8 "Нежелани лекарствени реакции". Anzemet IV не трябва да се инжектира интрамускулно.

Съобщава се за реакции на кръстосана свръхчувствителност при пациенти, получавали други селективни 5HT₃ рецепторни антагонисти. Въпреки, че реакции на кръстосана свръхчувствителност досега не са наблюдавани при 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 усилва чрез едновременно прилагане на dexamethasone.

4.6. Бременност и кърмене

Няма натрупан опит при хора. Anzemet IV 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 IV или метаболитите му се екскретират в човешкото мляко. Ето защо, препоръчително е майките получаващи Anzemet IV да не кърмят бебетата си.



4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно да има такова.

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 интравенозно върху пациенти с карцином в продължение на седем последователни дни, най-често съобщаваните нежелани лекарствени явления бяха главоболие 43,7%, констипация 32,1%, отпадналост 24,2%, нарушения на съня 16,9%, диспепсия 16,3%, диария 16,3%, коремни болки 15,7%, замайване 14,0%, сънливост 12,0%, горещи вълни 11,4%, болка 11,4%, анорексия 10,8%, промяна във вкуса 8,7%, тръпки/треперене 7,9% и флатуленция 6,1%; тези явления бяха наблюдавани със същата честота при 5HT₃ рецепторния антагонист, с който се извършваше сравнението. Най-често съобщаваните нежелани реакции при хирургични пациенти, получаващи интравенозно Anzemet в проучвания с еднократна доза, бяха брадикардия 10,0%, главоболие 8,3%, промени в Т-вълната 4,6% и замайване 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 лекарственото вещество за сравнение. Също така, се съобщаваше за единични случаи на преходни, безсимптомни повишения в серумните трансминази. 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.



В много редки случаи, непосредствено при, или скоро след интравенозно болусно прилагане на dolasetron mesilate, е възможно да се развие тежка хипотензия, брадикардия и евентуално загуба на съзнание.

Налице са много редки съобщения за ширококомплексна тахикардия или камерна тахикардия, както и на камерно мъждене/сърдечен арест след интравенозно приложение.

При интравенозно приложение е възможно усещане за локална болка или парене.

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.

Съобщава се за тежка хипотензия и замайване скоро след интравенозна инфузия на доза 13 mg/kg: на втория час след инфузията, на ЕКГ са отбелязани нормален синусов ритъм с удължаване на PR, QRS и QT интервалите. (За информация относно безсимптомните удължавания на ЕКГ интервалите, вж. Раздел "Нежелани лекарствени реакции"). При дете получило 6 mg/kg перорално, не се развиха клинични симптоми и не беше приложено лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Серотонинови (5HT₃) антагонисти, АТС код: A04A A04

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 ентерохромафинните клетки на тънкото черво и така освободеният серотонин активира 5HT₃ рецепторите разположени върху еферентните вагусови влакна, което предизвиква рефлекс за повръщане. Ефектът на Anzemet при овладяване на гаденето и



повръщането предизвикани от противоканцерозната терапия се дължи на антагонизиране на 5HT₃ рецепторите върху невроните разположени периферно и/или централно.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

а) Общи характеристики на активното вещество

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

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

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 (възраст 12 – 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 ml/min), максималните плазмени нива на метаболита се повишават със 17% след интравенозно приложение на Anzemet. След интравенозно прилагане на Anzemet при тази популация пациенти, системната експозиция не се променя.

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



5.3. Предклинични данни за безопасност

Многократното ежедневно прилагане на dolasetron mesilate върху плъхове и кучета предизвиква явления от страна на ЦНС при плазмени концентрации в същия диапазон като при хора получили максималната препоръчвана интравенозна доза (100 mg). Не се съобщава за подобни ефекти с честота по-голяма отколкото тази при активното сравняемо вещество или плацебо сред хора.

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

Помощни вещества:	Mannitol for Injection Ph.Eur.
	Sodium Acetate Trihydrate Ph.Eur.
	Glacial Acetic Acid Ph.Eur.
	Water for Injections Ph.Eur.

6.2. Физико – химични несъвместимости

По принцип, Anzemet не трябва да се смесва с разтвори с други лекарства. Важно е когато каквито и лекарства да се прилагат едновременно с Anzemet IV, системата и инжекционният порт да бъдат щателно промити със съвместим инфузионен разтвор между прилагането на двата разтвора.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 4 години.
Разтвореният продукт – 24 часа



6.4. Специални условия на съхранение

Неразтворен продукт: Съхранявайте ампулите във външната опаковка, за да се предпазват от светлина.

Разтворен продукт: Разтворите за интравенозна употреба трябва да се използват незабавно след приготвянето им. Ако не може да се избегне съхранение, максималното време за съхранение на разтворите е 24 часа при температура 2 - 8° C.

Да се съхранява на защитено от светлина място.

6.5. Вид и състав на опаковката

Ампули от прозрачно стъкло тип I с вместимост 1 ml (12,5 mg) в картонена кутия. Кутиите са опаковани в прозрачно фолио.

Опаковка - x 10 ампули

6.6. Указания за употреба / работа

Ампулата и разтворът трябва да бъдат огледани преди употреба. Да се използва само ако разтвора е бистър, безцветен и без частици. Да не се употребява, ако ампулата е повредена.

Съвместимост с инфузионни разтвори: Anzemet IV трябва да се смесва само с тези инфузионни течности, които се препоръчват. Anzemet IV е физически и химически стабилен в концентрации до 2 mg/ml в следните инфузионни разтвори:

5% Глюкоза

0,9% Натриев хлорид

10% Манитол

Разтвор на Хартман

0,18% Натриев хлорид / 4% Глюкоза (Физиологичен серум)

Anzemet е съвместим с полипропиленови спринцовки.

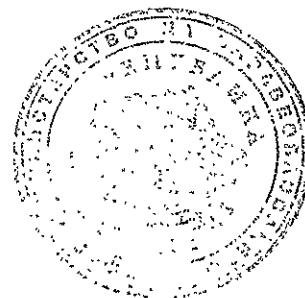
7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

ПРОИЗВОДИТЕЛ

GRUPPO LEPETIT SPA

Localita Valcanelo, 030312 Anagni - Italy



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

