

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
Приложение към разрешение за употреба
11-2080 08/06/2008
593/16-05-00

RGD: 52129/E

[Handwritten signature]

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Emetron 8 mg film-coated tablets

Еметрон таблетки филмирани 8 мг



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

ЕМЕТРОН® 8 mg film-coated tablets
ЕМЕТРОН® таблетки филмирани 8 мг

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ondansetron Richter's specification D-085/2 8.0 mg
(Ondansetron hydrochloride dihydrate 10.0 mg)
във всяка филмирана таблетка

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки филмирани

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Употребата на ондансетрон е показана за повлияване на гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия с цитостатици и лъчелечение, както и за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Химиотерапия и лъчелечение: *Възрастни:* Еметогенният потенциал на противораковата терапия варира в съответствие с използваните дози и комбинации на химиотерапия и схеми на лъчелечение. Необходимо е пътят на въвеждане и дозата ондансетрон да бъдат индивидуално съобразени в границите от 8 до 32 мг дневно и подбрани, както е посочено по-долу.

Еметогенна химиотерапия и лъчелечение: При повечето пациенти на еметогенна химиотерапия или лъчелечение ондансетрон трябва да бъде приложен в доза 8 мг като бавна интравенозна инжекция непосредствено преди терапията или перорално 1-2 часа преди терапията, след което по 8 мг перорално на всеки 12 часа.

За профилактика на късно появяващо се или продължително повръщане след първите 24 часа: Ондансетрон трябва да продължи да се приема перорално в доза 8 мг 2 пъти дневно до 5-тия ден след курса на лечение.

Силно еметогенна химиотерапия: При пациенти на силно еметогенна химиотерапия, напр. високи дози цисплатина, ондансетрон е показал еднаква ефективност при следните схеми на дозиране през първите 24 часа от химиотерапията:

- Доза 8 мг, приложена като бавна интравенозна инжекция непосредствено преди химиотерапията, последвана от две интравенозни дози от 8 мг през интервал от 2-4 часа или от продължителна инфузия със скорост 1 мг/ч до 24-тия час;



- Еднократна доза 32 мг, разредена в 50-100 мл солев или друг съвместим инфузионен разтвор, приложена като инфузия за не по-малко от 15 мин. непосредствено преди химиотерапията.

Изборът на дозовия режим трябва да бъде определен според тежестта на еметогенната проба. Ефективността на онданзетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде повишена посредством добавяне на еднократна интравенозна доза 20 мг dexamethasone sodium phosphate (дексаметазон натриев фосфат), приложена преди химиотерапията.

Деца: Над 4-годишна възраст онданзетрон може да бъде прилаган като еднократна интравенозна доза от 5 мг/м² телесна повърхност, въведена непосредствено преди химиотерапията, последвана от 4 мг перорално 12 часа по-късно. Лечението трябва да продължи перорално с доза по 4 мг 2 пъти дневно до 5-тия ден след терапевтичния курс.

Старческа възраст: Онданзетрон се понася добре от пациенти на възраст над 65 год. и не е необходима корекция на дозировката, честотата на приложение или пътя на въвеждане.

Пациенти с увредена бъбречна функция: Не се налага промяна на дневната дозировка, интервала на дозиране или пътя на въвеждане.

Пациенти с увредена чернодробна функция: Клирънсът на онданзетрон е значително намален и времето на полуживот в серума е значително удължено при болни с умерено или тежко увредена чернодробна функция. При такива пациенти не трябва да се превишава общата дневна доза 8 мг.

Следоперативно гадене и повръщане (PONV)

Възрастни: За профилактика на следоперативно гадене и повръщане (PONV) онданзетрон може да бъде приложен като еднократна доза 4 мг, въведена посредством интрамускулна или бавна интравенозна инжекция по време на увода в анестезия или като еднократна доза 16 мг, приета перорално 1 час преди анестезията.

За лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) се препоръчва приложение на еднократна доза 4 мг като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция.

Деца (над 2-годишна възраст): За профилактика на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца, подложени на оперативни интервенции с използване на обща анестезия, онданзетрон може да бъде приложен посредством бавна интравенозна инжекция в доза 0.1 мг/кг до максимална доза 4 мг преди, по време на, или след увода в анестезия.

За лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца онданзетрон може да бъде приложен посредством бавна интравенозна инжекция в доза 0.1 мг/кг до максимална доза 4 мг.

Налице са ограничени данни за използването на онданзетрон за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при деца под 2-годишна възраст.

Старческа възраст: Има ограничен клиничен опит относно използването на онданзетрон за профилактика и лечение на следоперативно гадене и повръщане (PONV) при болни в старческа възраст, макар че онданзетрон се понася добре от пациенти над 65 год., подложени на химиотерапия.



Пациенти с увредена бъбречна функция: Не се налага корекция на дневната дозировка, интервала на дозиране или пътя на въвеждане.

Пациенти с увредена чернодробна функция: Клирънсът на онданзетрон е значително намален и времето на полуживот в серума е значително удължено при болни с умерено или тежко увредена чернодробна функция. При такива пациенти не трябва да се превишава общата дневна доза 8 мг. *Пациенти, бавно метаболизиращи спартеин/гебризоквин ("бавни хидроксилатори"):* Времето за полуелиминиране на онданзетрон не е променено при пациенти, класифицирани като бавни метаболитатори на спартеин и гебризоквин ("бавни хидроксилатори"). Следователно при тези пациенти многократното приложение на онданзетрон ще доведе до концентрации, които не се различават от тези на общата популация. При тях не е необходима промяна в дневната дозировка или интервала на дозиране.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към някоя от съставките на препарата, бременност и кърмене (виж 4.6.).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Няма. (Не се дават.)

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени взаимодействия: Онданзетрон не е индуктор или инхибитор на ензимната система цитохром Р-450, метаболизираща лекарствата в черния дроб. Поради това, че онданзетрон се метаболизира от ензимната система цитохром Р-450, индукторите или инхибиторите на лекарства-метаболизиращите ензими в черния дроб могат да променят клирънса и, следователно, времето на полуживот на онданзетрона. Въз основа на наличните данни не се препоръчва корекция на дозовия режим при пациенти, приемащи такива лекарства. Онданзетрон не повлиява противотуморния ефект на химиотерапията при мишки с модел на левкемия Р 388. При хора кармустинът, етопозидът и цисплатината не повлияват фармакокинетиката на онданзетрона.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с:

- *ензимни индуктори* (барбитурати, карбамазепин, каризопродол, глутетимид, гризеофулвин, гвуазотен окис, папаверин, фенилбутазон, фенитоин (както вероятно и на други хидантоини), примидон, рифампицин, толбутамид);
- *ензимни инхибитори* (алопуринол, макролидни антибиотици, антидепресанти, (MAO-инхибитори), хлорамфеникол, циметидин, контрацептиви, съдържащи естрогени, дилтиазем, дисулфирам, валпроева киселина, натриев дивалпроат, еритромицин, флуконазол, флуорохинолони, изониазид, кетоконазол, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил).



4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Онданзетрон няма тератогенно действие при животни. Няма опит при хора. Както и при другите лекарства, онданзетрон не трябва да се използва по време на бременност, особено през първите 3 месеца, освен ако е преценено, че очакваната полза за пациента превишава какъвто и да е възможен риск за плода.

Кърмене: Изследванията показват, че онданзетрон преминава в майчиното мляко на кърмещи животни. Поради това се препоръчва майките, които са на терапия с онданзетрон, да не кърмят децата си.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите могат да шофират или да работят с машини с разрешение от лекар (анестезиолог, хирург, онколог или общопрактикуващ лекар).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Известно е, че онданзетрон удължава времето за пасаж през дебелото черво и може да предизвика констипация при някои пациенти. Могат да се появят следните странични ефекти: главоболие, усещане за зачервяване или топлина, хълцане и рядко преходно безсимптомно увеличение на аминотрансферазите. Има редки съобщения за бързи реакции на свръхчувствителност, понякога тежки, включително анафилаксия. Има редки насочващи съобщения за неволеви двигателни нарушения, без определено доказателство за постоянен клиничен резултат и рядко са наблюдавани гърчове, макар че не е познат фармакологичния механизъм на действие на онданзетрона, причиняващ тези ефекти. Рядко се съобщава за болки в гърдите, сърдечни аритмии, хипотония и брадикардия.

4.9. Предозиране

Досега има малко данни относно предозиране на онданзетрон. При двама болни, на които са приложени интравенозни дози 84 мг и 145 мг, са наблюдавани само леко изразени странични ефекти, които не са налагали активно лечение. При съмнения за предозиране трябва да се приложи подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

ATC code: A04A A01

Онданзетрон е мощен, високо селективен 5HT₃ рецепторен антагонист. Точният механизъм на действие за повлияване на гаденето и повръщането не е известен. Химиотерапевтичните средства и лъчетерапията могат да предизвикат освобождаване на 5HT (5-хидрокси триптамин) в тънкото черво, отключващ рефлекс на повръщане чрез активиране на вагусовите аферентни влакна посредством 5HT₃ рецепторите. Онданзетрон блокира задействането на този рефлекс. Активирането на вагусовите аферентни влакна може също да предизвика освобождаване на 5HT в area postrema,



локализирана на пода на четвъртия мозъчен вентрикул и това може допълнително да съдейства за появата на повръщане посредством централен механизъм. Така че терапевтичният ефект на онданзетрона върху гаденето и повръщането, предизвикани от химиотерапия с цитостатици и лъчелечение, се дължи вероятно на антагонизъм спрямо 5HT₃ рецепторите, намиращи се в неврони на периферната и централната нервна система. Не са известни механизмите на действие при следоперативното гадене и повръщане (PONV), но вероятно съществуват общи механизми с предизвиканото от цитостатици гадене и повръщане. Онданзетрон не повлиява резултатите от психомоторните тестове и не причинява седация. Еднократни интравенозни дози от 0.15 мг/кг онданзетрон при здрави доброволци нямат ефект върху мотилитета на хранопровода, стомашния мотилитет, налягането в долния езофагиален сфинктер или върху времето за пасаж в тънкото черво. Многократното приложение на онданзетрон при здрави доброволци забавя пасажа в дебелото черво. Онданзетрон не повлиява концентрациите на пролактин в плазмата. Все още не е установена ролята на онданзетрона при индуцираното от опиати повръщане.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм: Бионаличността на онданзетрон след перорално, интрамускулно или интравенозно въвеждане е аналогична с терминално време на полуелиминиране от около 3 часа и обем на разпределение в "steady state" от около 140 л. Интравенозната инфузия на 4 мг онданзетрон в продължение на 5 мин. осигурява максимални плазмени концентрации от около 65 ng/ml. След интрамускулно приложение на 4 мг онданзетрон за 10 мин. се достигат максимални плазмени концентрации от около 25 ng/ml. Еквивалентна системна наличност се осигурява след интрамускулно и интравенозно приложение на 4 мг онданзетрон. Онданзетрон не се свързва във висока степен с плазмените протеини (70-76%). Елиминира се от системното кръвообращение предимно посредством метаболизъм в черния гроб чрез множество ензимни пътища. По-малко от 5% от абсорбираната доза се екскретира в непроменен вид в урината. Липсата на ензима CYP2D6 (гебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на онданзетрона. Фармакокинетичните параметри на онданзетрона не се променят след многократно дозиране. Клинични изпитвания върху здрави доброволци в старческа възраст са показали леко, но клинично незначимо свързано с възрастта увеличение на оралната бионаличност (65%) и времето на полуживот (5 часа) на онданзетрона. Наблюдавани са полови разлики в бионаличността на онданзетрон, изразени при жените в по-голяма скорост и размер на абсорбцията след перорална доза и намален системен клирънс и обем на разпределение (коригирани за телесното тегло).

При изследване върху 21 пациенти - деца на възраст между 3 и 12 години, подложени на планова операция с обща анестезия, е било установено намаление на абсолютните стойности на клирънса и обема на разпределение на онданзетрона след еднократна интравенозна доза от 2 мг (3-7 години) или 4



мг (8-12 години). Степента на промяната е свързана с възрастта, като клирънсът е намалял от около 300 мл/мин. при 12-годишна възраст до 100 мл/мин. при 3-годишна възраст. Обемът на разпределение е спаднал от около 75 л при 12-годишна възраст до 17 л при 3-годишна възраст. Използването на дозов режим въз основа на телесното тегло (0.1 мг/кг до максимална доза от 4 мг) компенсира тези промени и е ефективна за нормализиране на системната наличност при пациенти в детска възраст.

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс > 15 мл/мин.), стойностите на системния клирънс и обема на разпределение са намалени, което води до леко, но клинично незначимо увеличение на времето на полуелиминирание (5.4 ч). Изследване върху пациенти с тежко бъбречно увреждане, което налага редовна хемодиализа (изследвания между диализите) показва, че фармакокинетичните параметри на онданзетрон не се променят съществено. При болните с тежко чернодробно увреждане системният клирънс на онданзетрон е значително намален при удължено време на полуелиминирание (15-32 ч).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Определяне на остра токсичност (LD₅₀)

Определени са стойностите за LD₅₀ след перорално и интравенозно въвеждане на онданзетрон при CrI(W)Br плъхове. Контролната група е третирана с дестилирана вода. Стойността за оралната LD₅₀ е 48 мг/кг при животните от женски пол и 63 мг/кг при мъжки пол. Интравенозната LD₅₀ е 22 мг/кг при животните от женски пол и 23 мг/кг при мъжки пол. Смъртност: Всички летални изходи, наблюдавани в деня на третирането, са настъпили в повечето случаи до първия час след въвеждането на препарата. Клинични симптоми: Във всички групи, третирани с различни дози онданзетрон, са наблюдавани подчертано до леко изразени гърчове, задух, тремор, но по-силно изразени и по-често срещани при по-високите дози. Всички животни, умрели по време на изпитването, са подложени на пълно макроскопско патологоанатомично изследване. Преживелите животни са умъртвени на последния ден от периода след въвеждане на препарата и аутопсирани. Не са наблюдавани макроскопски патологични изменения, свързани с изпитването на онданзетрон.

Карциногенно действие: Не са наблюдавани карциногенни ефекти при 2-годишни изпитвания върху плъхове и мишки, третирани с орални дози онданзетрон, съответно до 10 мг/кг и 30 мг/кг дневно.

Мутагенно действие: Онданзетрон не е показал мутагенно действие при стандартните тестове за мутагенност.

Влияние върху фертилитета: Оралното приложение на онданзетрон в дневна доза до 15 мг/кг не е повлияло фертилитета или общите репродуктивни способности на плъховете от мъжки и женски пол.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества в ядрото на таблетката:

Silica, Colloidal Anhydrous	Current Ph.Eur.	
Colloidal Anhydrous Silica	Current BP	
Colloidal Silicon Dioxide	Current USP	0.60 mg
Magnesium stearate	Current Ph.Eur./BP/USP	1.30 mg
Talc	Current Ph.Eur./USP	
Purified Talc	Current BP	7.10 mg
Pregelatinized Starch	Current USP	18.00 mg
Microcrystalline Cellulose	Current Ph.Eur./BP/USP	40.00 mg
Maize starch/Starch	Current Ph.Eur./BP/USP	54.50 mg
Lactose Anhydrous	Current Ph.Eur./USP	118.50 mg

Помощни вещества в обвивката (покривното) на таблетката:

Silica, Colloidal Anhydrous	Current Ph.Eur.	
Colloidal Anhydrous Silica	Current BP	
Colloidal Silicon Dioxide	Current USP	0.070 mg
Yellow Iron Oxide C.I.77492 E172		0.120 mg
Titanium dioxide C.I.77891 E171	Current Ph.Eur./BP/USP	0.270 mg
Macrogol 6000	Current Ph.Eur.	0.790 mg
Polyoxyl 40 Stearate	Current USP	0.875 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910	Current USP	7.875 mg

за всяка таблетка от 260.00 mg

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Временно - 3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

При температура 15-30°C, в блистер.

6.5. Данни за опаковката

Блистерна опаковка от твърдо, прозрачно 250 µm PVC фолио, топло запоено към 20 µm лакирано, напечатано, твърдо алуминиево фолио, която съдържа 10 филмирани таблетки. Една блистерна лента е опакована в сгъната картонена кутия.

6.6. Инструкции за употреба/манипулиране

Не са необходими специални инструкции.



7. **ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ**
Chemical Works of Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21.
Hungary
8. **НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА**
5633 (Унгария)
9. **ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО**
1997 / ежегодно официално продължаване
10. **ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**
30 ноември 1998

11. **СТРАНИ, В КОИТО ЛЕК.СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО**

Подаден за регистрация в: Армения, Азербайджан, Бангладеш, Беларус, Китай, Чехия, Египет, Естония, Грузия, Иран, Казахстан, Киргизия, Латвия, Литва, Молдова, Полша, Румъния, Русия, Словакия, Сирия, Таджикистан, Туркмения, Украйна, Узбекистан, Виетнам

