

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

ZOFRAN (Зофран)

2. Количествен и качествен състав

Таблетките, съдържащи 4 mg ondansetron, са жълти на цвят, овални по форма, с филмово покритие. Всяка таблетка съдържа 4 mg ondansetron (под формата на хидрохлорид дихидрат).

Таблетките, съдържащи 8 mg ondansetron, са жълти на цвят, овални по форма, с филмово покритие. Всяка таблетка съдържа 8 mg ondansetron (под формата на хидрохлорид дихидрат).

3. Лекарствена форма

Таблетки филмирани.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Zofran е показан за овладяване на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия. Zofran се прилага също за предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Освен в перорална форма (филмирани таблетки, сироп или перорален лиофилизат), Zofran съществува още под формата на инжекционен разтвор за парентерално приложение. Това улеснява приложението и точното определяне на дозата.

4.2.1. Лечение на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия или лъчетерапия

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

4.2.1.1. Възрастни

Еметогенна химиотерапия и лъчетерапия:

Препоръчва се перорален прием на доза от 8 mg, 1-2 часа преди терапията, последвано от прием на 8 mg, 12 часа след терапията.

За профилактика на продължително или по-късно проявено повръщане след първите 24 часа, се препоръчва перорално приложение на Zofran, за период от 5 дни след курса на лечение. При перорален прием се препоръчва доза от 8 mg, два пъти дневно.

Силно еметогенна химиотерапия (напр. големи дози cisplatin):

Ondansetron може да се прилага перорално, интравенозно или интрамускулно.

Препоръчва се перорален прием на 24 mg, едновременно с 12 mg dexamethasone sodium phosphate, 1-2 часа преди химиотерапията.

За профилактика на продължително или по-късно проявено повръщане след първите 24 часа, се препоръчва перорално приложение, в продължение на 5 дни след терапевтичния курс. При перорален прием се препоръчва доза от 8 mg, два пъти дневно.

4.2.1.2. Деца и подрастващи (на възраст от 6 месеца до 17 години)

При деца с обща телесна повърхност по-малка от 0.6 m² ondansetron се прилага непосредствено преди химиотерапията като първоначална интравенозна инжекция.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 18942-3/25.04.06	
700/07.07.09	<i>M. M. M.</i>



5 mg/m², последвана от перорален прием на 2 mg ondansetron сироп 12 часа по-късно. Пероралната терапия два пъти дневно по 2 mg може да продължи до 5 дни след курса на лечение.

При деца с обща телесна повърхност от 0.6 до 1.2 м² ondansetron се прилага като еднократна интравенозна инжекция от 5 mg/m² непосредствено преди химиотерапията, последвана от 4 mg перорален прием на ondansetron, 12 часа по-късно. Пероралната терапия два пъти дневно по 4 mg ondansetron може да продължи до 5 дни след курса на лечение.

При деца с обща телесна повърхност по-голяма от 1.2 м² ondansetron се прилага непосредствено преди химиотерапията като първоначална интравенозна инжекция от 8 mg, последвана от перорален прием на 8 mg ondansetron 12 часа по-късно. Пероралната терапия два пъти дневно по 8 mg може да продължи до 5 дни след курса на лечение.

При деца на възраст над 6 месеца ondansetron се прилага непосредствено преди химиотерапията като първоначална интравенозна инжекция от 0.15 mg/kg (не трябва да се превишава доза от 8 mg). Такава доза може да се прилага през 4 часа до три пъти. Пероралната терапия при дозиране два пъти дневно по 4 mg може да продължи до 5 дни след курса на лечение. Дозировката за възрастни не трябва да се превишава.

4.2.1.3. Пациенти в напреднала възраст

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

4.2.1.4. Пациенти с бъбречно увреждане

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

4.2.1.5. Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът на продукта е значително намален, а серумният полуживот значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях дневната доза на ondansetron не трябва да надвишава 8 mg.

4.2.1.6. Бавни метаболитатори на sparteine/debrisoquine

Полуживотът на ondansetron не се променя при тези пациенти. Редовният прием на продукта при тях няма да доведе до по-високи серумни концентрации, от тези за общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

4.2.2. Постоперативно гадене и повръщане

4.2.2.1. Възрастни

За профилактика на постоперативно гадене и повръщане, се препоръчва перорален прием на Zofran в доза от 16 mg, 1 час преди въвеждане в анестезия.

За лечение на проявено следоперативно гадене и повръщане се препоръчва приложение на Zofran инжекционен разтвор.

4.2.2.2. Деца и подрастващи (на възраст от 1 месец до 17 години)

Не са провеждани проучвания за перорално приложение на ondansetron при профилактика или лечение на постоперативно гадене и повръщане. Препоръчва се бавна интравенозна инжекция.

4.2.2.3. Пациенти в напреднала възраст

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



4.2.2.4. Пациенти с бъбречно увреждане

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

4.2.2.5. Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът на продукта е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях дневната доза на ondansetron не трябва да надвишава 8 mg.

4.2.2.6. Бавни метаболитатори на sparteine/debrisoquine

Полуживотът на ondansetron не се променя при тези пациенти. Редовният прием на продукта при тях няма да доведе до по-високи серумни концентрации, от тези за общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Описват се реакции на свръхчувствителност при пациенти с показана свръхчувствителност към други 5HT₃ рецепторни антагонисти.

Много рядко и предимно при интравенозно приложение на ondansetron са наблюдавани преходни ЕКГ промени, включително удължаване на QT интервала.

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Няма данни за причинено от продукта, индуциране или инхибиране на метаболизма на други лекарства, приемани едновременно. Данни от специфични по отношение на взаимодействията изследванията сочат, че няма фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на ondansetron с temazepam, frusemide, tramadol, propofol или алкохол.

Ondansetron се елиминира през черния дроб с участието на няколко цитохром Р-450 ензимна: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В резултат на многото ензимни пътя за елиминиране на ondansetron, инхибирането или намаляването на активността на един от ензимите (напр. CYP2D6 генетично обусловен дефицит) се компенсира от другите ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс или необходимата доза.

4.5.1. Phenytoin, carbamazepine и rifampicin

При пациенти, приемали мощни индуктори на CYP3A4 (phenytoin, carbamazepine и rifampicin) клирънсът при перорално приложение на ondansetron се е повишил и серумните концентрации на ondansetron са се понижали.

4.5.2. Tramadol

Данни от проучвания, проведени с малък брой пациенти показват, че ondansetron може да намали аналгетичния ефект на tramadol.

4.6. Бременност и кърмене

4.6.1. Бременност

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



От опитите при животни не се установява директен или индиректен токсичен ефект върху развитието на ембриона, или на плода, върху хода на гестацията, пери- и постнаталното развитие. Обаче, резултатите от опитите при животни не винаги показват възможния отговор при човека. Приложението на ondansetron по време на бременност не се препоръчва.

4.6.2. Кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При психомоторни изпитвания е установено, че ondansetron не повлиява изпълнението на определено действие и няма седативен ефект.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота.

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), не чести ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$) и много редки ($<1/10000$), включително единични съобщения. Много честите, честите и не честите нежелани лекарствени реакции обикновено се определят от данните от клиничните изпитвания. Резултатите от групата, приемала плацебо също се вземат предвид. Редките и много редките нежелани лекарствени реакции в повечето случаи се определят от постмаркетинговите спонтанни съобщения.

При стандартно препоръчваните дози на ondansetron, в съответствие с показанията и лекарствената форма, са определени следните честоти на нежелани лекарствени реакции:

Нарушения в имунната система

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

Нарушения в нервната система

Много чести: Главоболие.

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

Редки: Замайване по време на бързо интравенозно приложение.

Нарушения от страна на очите

Редки: Преходни зрителни смущения (напр. замъглено виждане), предимно при интравенозно приложение.

Много редки: Преходна слепота, предимно при интравенозно приложение.

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

Нарушения в сърдечната дейност

Не чести: Аритмии, болки в гърдите, със или без понижаване на ST сегмента, брадикардия.

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Не чести: Хипотония.

Нарушения в дихателната система, гърдния кош и медиастинума

Не чести: Хълцане.



Нарушения в храносмилателната система

Чести: Констипация.

Нарушения в чернодробно-жлъчната система

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

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

4.9. Предозиране

4.9.1. Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ondansetron е ограничен. В повечето случаи симптомите при предозиране са подобни на тези, докладвани при пациенти, приемали продукта в рамките на препоръчаната доза (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

4.9.2. Лечение

Няма специфичен антидот за ondansetron. При случаи, за които се подозира предозиране, се препоръчва подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

Приложението на ипекакуана за лечение на предозиране с ondansetron не се препоръчва, тъй като е малко вероятно пациентите да се повлияят, поради антиеметичното действие на ondansetron.

5. Фармакологични данни

АТС код: A04AA01

5.1. Фармакодинамични свойства

5.1.1. Механизъм на действие

Zofran е мощен, високоселективен 5-HT₃ рецепторен антагонист. Не е ясен неговия механизъм на действие при потискане на гаденето и повръщането.

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

Ondansetron блокира отключването на този рефлекс.

Активирането на вагусните окончания може да причини освобождаване на 5HT в area postrema, локализирана на дъното на четвъртия вентрикул. Това може да доведе до рефлекс на повръщане по централен път. Ефектът на ondansetron при овладяване на гаденето и повръщането, предизвикани от цитостатици и лъчетерапия, се дължи вероятно на блокиране на 5-HT₃ рецепторите на неврони, локализирани както в периферната, така и в централната нервна система. Механизмите на развитие на постоперативно гадене и повръщане не са напълно известни, но може би са подобни на тези, причинени от цитостатична химиотерапия.

5.1.2. Фармакодинамични ефекти

Ondansetron не променя плазмените концентрации на пролактин.

5.2. Фармакокинетични свойства

5.2.1. Резорбция

В гастроинтестиналния тракт ondansetron се резорбира пасивно и изцяло след перорално приложение, като претърпява first pass метаболизъм. Върхови плазмени концентрации се достигат 1,5 часа след прием. При приложение на дози над 8 mg се достигат по-високи стойности на плазмена концентрация на ondansetron, пряко свързани с



доза. Пероралното приложение на по-високи дози, може да доведе до редуциран first pass метаболизъм на продукта.

Приемът на храна води до слабо повишаване в стойностите на бионаличността. Приложението на антиацитиди не оказва влияние.

5.2.2. Разпределение

Ondansetron се свързва в малка степен с плазмените протеини (70-76%).

Разпределението на ondansetron след перорално, интрамускулно или интравенозно приложение при възрастни е сходно. Равновесният обем на разпределение е приблизително 140 l.

5.2.3. Метаболизъм

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

5.2.4. Елиминиране

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

5.2.5. Специални групи пациенти

5.2.5.1. Полово обусловени различия

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

5.2.5.2. Деца и подрастващи (на възраст от 1 месец до 17 години)

В клинично проучване 51 пациенти на възраст от 1 до 24 месеца са приемали между 0.1 и 0.2 mg/kg ondansetron преди хирургично лечение. Пациентите на възраст от 1 до 4 месеца след нормализиране на телесното тегло са имали по-бавен клирънс с приблизително 30% в сравнение с пациентите на възраст от 5 до 24 месеца, но сравним с този при пациентите на възраст от 3 до 12 години. Полуживотът при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца е бил средно 6.7 часа в сравнение с 2.9 часа при пациентите във възрастовите групи от 5 до 24 месеца и от 3 до 12 години. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца, тъй като за лечение на постоперативно гадене и повръщане се препоръчва единична интравенозна инжекция ondansetron. Разликата във фармакокинетичните параметри до известна степен може да се обясни с по-големия обем на разпределение при популацията от пациенти на възраст от 1 до 4 месеца.

При клинично проучване с участието на 21 пациенти на възраст от 3 до 12 години, на които е приложено хирургично лечение под обща анестезия, се установяват по-ниски абсолютни стойности на клирънс и обем на разпределение на ondansetron, при еднократно интравенозно приложение на 2 mg (от 3 до 7 години) и 4 mg (от 8 до 12 години) в сравнение със стойностите при възрастни пациенти. Двата параметъра се увеличават линейно с теглото и при 12 годишна възраст стойностите достигат тези при млади хора. Когато стойностите на клирънса и обема на разпределение се нормализират с телесното тегло, стойностите на тези



параметри са подобни на тези между пациентите от различните възрастови групи. При определяне на дозата спрямо телесното тегло (0,1 mg/kg до максимална доза 4 mg), тези промени се компенсират и това води до ефективност в нормализирането на системното излагане при деца.

Направен е възрастов фармакокинетичен анализ при 74 пациенти на възраст от 6 до 48 месеца след интравенозно приложение на три дози от 0.15 mg/kg ondansetron през 4 часа при лечение на гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия и при 41 хирургично лекувани пациенти на възраст от 1 до 24 месеца след еднократно приложение на интравенозна инжекция ondansetron от 0.1 mg/kg или 0.2 mg/kg. Базирайки се на фармакокинетичните параметри при пациенти на възраст от 1 до 48 месеца, интравенозното приложение на 3 дози от 0.15 mg/kg ondansetron през 4 часа би довело до системно излагане (AUC) сравнимо с това, наблюдавано при прием на подобни дози при пациенти на възраст от 5 до 24 месеца, подложени на хирургично лечение, в предишни педиатрични онкологични проучвания (при пациенти на възраст от 4 до 18 години) и при пациенти, подложени на хирургично лечение (на възраст от 3 до 12 години).

5.2.5.3. Пациенти в напреднала възраст

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

5.2.5.4. Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), обемът на разпределение и системният клирънс на ondansetron след i.v. приложение са намалени. Това води до много слабо удължаване на времето на полуживот (5,4 часа), което няма клинично значение. При пациенти с тежко бъбречно увреждане на лечение с хемодиализа (изследвани между диализите), не се установяват промени във фармакокинетиката на ondansetron, приложен интравенозно.

5.2.5.5. Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, системният клирънс на ondansetron е силно редуциран с удължено време на полуживот (15-32 часа) и бионаличност след перорален прием приблизително 100 %, което се дължи на забавения прехепатален метаболизъм.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

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

Хронична токсичност:

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

Генотоксичност:

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

Репродуктивна токсичност:

Извършени са изпитвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци с перорално и интравенозно приложение на ondansetron. Не са установени нежелателни



ефекти върху фертилитета, ембриофеталното и постнаталното развитие. При плъхове и зайци ondansetron преминава през плацентата и се екскретира в млякото при плъхове.

Канцерогенност:

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

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в 1 таблетка от 4mg	Количество в 1 таблетка от 8mg	Референтни стандарти
Lactose	81,875 mg	163,75 mg	PhEur
Microcrystalline cellulose	31,25 mg	62,50 mg	PhEur
Pregelatinised maize starch	6,25 mg	12,50 mg	PhEur
Magnesium stearate	0,313-0,625 mg	0,625-1,25 mg	PhEur
Филмово покритие			
Methylhydroxypropyl cellulose	10,0 % w/w		PhEur
Opaspray Yellow M-1-8429 (contains E171 & 172)	5,0 % w/w		In - house
Purified water	To 100 % w/w		PhEur

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Вторична опаковка: картонена кутия.

Първична опаковка: блистер от двойно алуминиево фолио.

Количество в една опаковка: 10 или 5 филмирани таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма установени.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

Регистрационен номер:

Zofran 4 mg филмирани таблетки – 20011017 от 15.10.2001 г.



Zofran 8 mg филмирани таблетки – 20011018 от 15.10.2001 г.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт в България

Първа регистрация в България на 16.10.1991 г. (Протокол № 504)

10. Дата на (частична) актуализация на текста

21.11.2005 г.

GSK издание № 27 от 22/07/2005

