

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗОФРАН 2 mg/ml инжекционен разтвор
ZOFRAN 2 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от развора съдържа 2 mg ондансетрон (*ondansetron*), под формата на хидрохлорид дихидрат (*as hydrochloride dihydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастни:

Зофран е показан за овладяване на гадене и повръщане, причинени от цитостатична химиотерапия и лъчетерапия.

Зофран се прилага също за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане.

Педиатрична популация:

Зофран е показан за овладяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия при деца на възраст ≥ 6 месеца.

Зофран е показан за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца на възраст ≥ 1 месец.

Не са провеждани проучвания за употребата на перорално приложен ондансетрон за предотвратяване или лечение на постоперативно гадене и повръщане. За тази цел се препоръчва интравенозна инжекция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Приложение: интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.)

Освен Зофран инжекционен разтвор, съществуват още перорални лекарствени форми на Зофран. Това улеснява приложението и точното определяне на дозата.

Лечение на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия или лъчетерапия

Еметогенният потенциал на продуктите, използвани за лечение на тумори, зависи от дозировките и използваните химио- и лъчетерапевтични режими. Изборът на дозов режим на ондансетрон се прави съобразно с еметогенния потенциал на терапията.

Възрастни

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия и лъчетерапия:

Препоръчаната интравенозна (i.v.) или интрамускулна (i.m.) доза на ондансетрон е 8 mg, приложена непосредствено преди започване на терапията.

За силно еметогенна терапия може да се приложи максимална първоначална интравенозна доза ондансетрон от 16 mg, инфузирана за не по-малко от 15 min. Еднократна доза, по-висока от 16 mg, не трябва да се прилага поради повишаване на риска от удължаване на QT-интервала по дозо-зависим начин (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Ефикасността на ондансетрон при силно еметогенна химиотерапия може да бъде увеличена с еднократна интравенозна доза от 20 mg дексаметазонов натриев фосфат, приложена преди химиотерапията.

Интравенозни дози над 8 mg и до максимум 16 mg трябва да се разреждат преди приложение в 50 ml до 100 ml физиологичен или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6), и да се инфузират за не по-малко от 15 min. Дози на ондансетрон от 8 mg или по-ниски, не е необходимо да се разреждат и могат да бъдат приложени като бавна интрамускулна или интравенозна инжекция за не по-малко от 30 секунди.

Първоначалната доза ондансетрон може да бъде последвана от две допълнителни интравенозни дози (за не по-малко от 30 секунди) или интрамускулни дози от по 8 mg, през 4-часови интервали или от непрекъснатата инфузия по 1 mg/h до 24 часа.

За предотвратяване на продължително или по-късно проявено повръщане след първите 24 часа се препоръчва перорално лечение.

Педиатрична популация

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия при деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

При гадене и повръщане, причинени от химиотерапия, дозата може да се изчисли на базата на телесната повърхност или теглото, както е представено по-долу. В педиатрични клинични проучвания, ондансетрон е разреждан в 25 ml до 50 ml физиологичен разтвор или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6) и е прилаган чрез интравенозна инфузия за 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 инжекция трябва да се разрези в 5 % глюкоза или 0,9 % натриев хлорид или друг подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.6) и да се приложи чрез интравенозна инфузия за не по-малко от 15 минути.

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

Дозиране на базата на телесната повърхност:

Зофран трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 5 mg/m². Еднократната интравенозна доза не трябва да превишава 8 mg. Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 1).

Общата доза за 24 часа (прилагана на отделни приеми) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 1. Дозиране при химиотерапия на базата на телесната повърхност – Деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Телесна повърхност	Ден 1 ^(а,б)	Дни 2-6 ^(б)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. + 2 mg сироп след 12 часа	2 mg сироп на всеки 12 часа
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ до $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. + 4 mg таблетка след 12 часа	4 mg таблетка на всеки 12 часа
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. или 8 mg i.v. + 8 mg таблетка след 12 часа	8 mg таблетка на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^b Общата доза за 24 часа не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Дозиране на базата на телесното 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).

Зофран трябва да се приложи непосредствено преди химиотерапията като еднократна интравенозна доза от 0,15 mg/kg. Еднократната интравенозна доза не трябва да превишава 8 mg.

Две последващи интравенозни дози могат да бъдат приложени на 4-часови интервали.

Пероралното приложение може да започне 12 часа по-късно и може да продължи до 5 дни (вж. Таблица 2).

Общата доза за 24 часа (прилагана на отделни приеми) не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Таблица 2. Дозиране при химиотерапия на базата на телесното тегло – Деца на възраст ≥ 6 месеца и юноши

Тегло	Ден 1 ^(а,б)	Дни 2-6 ^(б)
$\leq 10 \text{ kg}$	До 3 дози от 0,15 mg/kg i.v. на 4-часови интервали	2 mg сироп на всеки 12 часа
$> 10 \text{ kg}$	До 3 дози от 0,15 mg/kg i.v. на 4-часови интервали	4 mg таблетка на всеки 12 часа

^a Интравенозната доза не трябва да превишава 8 mg.

^b Общата доза за 24 часа не трябва да превишава дозата за възрастни от 32 mg.

Пациенти в старческа възраст

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия и лъчетерапия

При пациенти на и над 65 години, всички интравенозни дози трябва да се разреждат и да се инфузират за не по-малко от 15 min, и ако се прилагат отново, трябва да се приложат с интервал една от друга най-малко 4 часа.

При пациенти на възраст 65 до 74 години първоначалната интравенозна доза ондансетрон от 8 mg или 16 mg, инфузирана за не по-малко от 15 min, може да бъде последвана от две дози от по 8 mg, като те трябва да се инфузират за не по-малко от 15 min и да се приложат с интервал една от друга най-малко 4 часа.

При пациенти на и над 75 години първоначалната интравенозна доза ондансетрон не трябва да

надвишава 8 mg, като трябва да се инфузира за не по-малко от 15 min. Първоначалната доза от 8 mg може да бъде последвана от две дози от по 8 mg, като те трябва да се инфузират за не по-малко от 15 min и да се приложат с интервал една от друга най-малко 4 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

Клирънсът на ондансетрон е значително намален, а серумният полуживот е значително удължен при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция. При тях общата дневна доза на ондансетрон (интравенозно и перорално) не трябва да надвишава 8 mg.

Бавни метаболитатори на спартеин/дебризоквин

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при тези пациенти. Следователно редовният прием на продукта при тях ще доведе до нива на експозиция, които не се различават от тези при общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

Постоперативно гадене и повръщане

Възрастни

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане се препоръчва приложение на еднократна доза от 4 mg ондансетрон като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция при въвеждане в анестезия.

За лечение на проявено следоперативно гадене и повръщане се препоръчва еднократна доза от 4 mg като интрамускулна или бавна интравенозна инжекция.

Педиатрична популация

Постоперативно гадене и повръщане при деца на възраст ≥ 1 месец и юноши

За предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане 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 от 0,1 mg/kg до максимална доза от 4 mg, преди, по време или след въвеждане в анестезия.

За лечение на постоперативно гадене и повръщане 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 от 0,1 mg/kg до максимална доза от 4 mg.

Няма данни за употребата на Зофран за лечение на постоперативно гадене и повръщане при деца под 2-годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст

Съществуват ограничени данни за ефекта от употреба на Зофран за предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при тези пациенти. Въпреки това, ондансетрон се понася добре от пациенти над 65 години на химиотерапия.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

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 общата дневна доза на ондансетрон (интравенозно и перорално) не трябва да надвишава 8 mg.

Бавни метаболитатори на спартеин/дебризоквин

Елиминационният полуживот на ондансетрон не се променя при тези пациенти. Следователно редовният прием на продукта при тях ще доведе до нива на експозиция, които не се различават от тези при общата популация. Не е необходима промяна в дневната дозировка или честотата.

4.3. Противопоказания

Едновременното приложение с апоморфин е противопоказано, въз основа на съобщения за тежка хипотония и загуба на съзнание, когато ондансетрон е бил прилаган с апоморфин хидрохлорид.

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Докладвани са реакции на свръхчувствителност при пациенти с показана свръхчувствителност към други селективни 5HT₃ рецепторни антагонисти.

Респираторни събития трябва да се лекуват симптоматично и лекарите трябва да им обръщат особено внимание, тъй като те могат да предшестват реакции на свръхчувствителност.

Ондансетрон удължава QT-интервала по дозозависим начин (вж. точка 5.1). Освен това, в следрегистрационния период са докладвани случаи на *Torsade de Pointes* при употреба на ондансетрон. Приложението на ондансетрон трябва да се избягва при пациенти с вроден синдром на 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 пациенти с електролитен дисбаланс, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии или такива, приемащи други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT-интервала или до електролитен дисбаланс.

Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да се коригират преди приложение на ондансетрон.

В следрегистрационния период има описани случаи на пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни нарушения) след едновременно приложение на ондансетрон и други серотонинергични лекарства (включително селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRIs)). Ако едновременното лечение с ондансетрон и други серотонинергични лекарства е клинично обосновано, се препоръчва подходящо наблюдение на пациента.

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

При пациенти с 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 приложение на ондансетрон.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти, приемащи ондансетрон с хепатотоксични химиотерапевтични средства, трябва да се проследяват внимателно за увреждане на чернодробната функция.

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия

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

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за причинено от продукта индуциране или инхибиране на метаболизма на други лекарства, приемани едновременно с ондансетрон. Данни от специфични по отношение на взаимодействията изпитвания показват, че няма фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на ондансетрон с алкохол, темазепам, фуросемид, алфентанил, трамадол, морфин, лидокаин, тиопентал или пропофол.

Ондансетрон се метаболизира с участието на няколко чернодробни цитохром Р-450 ензима: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В резултат на многото ензимни пътища за елиминиране на ондансетрон, инхибирането или намаляването на активността на един от ензимите (напр. CYP2D6 генетично обусловен дефицит) обикновено се компенсират от другите ензими и води до малка или незначителна промяна в общия клирънс или необходимата доза.

Ондансетрон трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала и/или водят до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Приложението на ондансетрон с лекарства, удължаващи QT-интервала, може да доведе до допълнително удължаване на QT-интервала. Едновременното приложение на ондансетрон с кардиотоксични лекарства (напр. антрациклини като доксорубицин, даунорубицин или трастузумаб), с антибиотици (като еритромицин или кетоконазол), с антиаритмични лекарства (като амиодарон) и с бета-блокери (като атенолол или тимолол), може да повиши риска от аритмии (вж. точка 4.4).

В следрегистрационния период има описани случаи на пациенти със серотонинов синдром (включително промени в менталния статус, вегетативна нестабилност и невромускулни нарушения), след едновременно приложение на ондансетрон и други серотонинергични лекарства (включително SSRIs и SNRIs) (вж. точка 4.4).

Апоморфин

Едновременното приложение с апоморфин е противопоказано, въз основа на съобщения за тежка хипотония и загуба на съзнание, когато ондансетрон е бил прилаган с апоморфин хидрохлорид.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

При пациенти, приемали мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин и рифампицин) клирънсът при перорално приложение на ондансетрон се е повишил и серумните концентрации на ондансетрон са се понижали.

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

Бременност

Не е установено дали приложението на ондансетрон 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, гестационния период и пери- и постнаталното развитие. Все пак, тъй като резултатите от опитите при животни не винаги могат да предскажат възможния отговор при човека, приложението на ондансетрон по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При психомоторни изпитвания е установено, че ондансетрон не повлиява изпълнението на определено действие и няма седативен ефект. Фармакологичните свойства на ондансетрон не предполагат вредни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

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 ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). Много честите, честите и нечестите нежелани лекарствени реакции обикновено се определят от данните от клинични изпитвания. Резултатите от групата, приемала плацебо, също са взети предвид. Редките и много редките нежелани лекарствени реакции в повечето случаи са определени от постмаркетинговите спонтанни съобщения.

При стандартно препоръчваните дози на ондансетрон, в съответствие с показанията и лекарствената форма, са определени следните честоти на нежелани лекарствени реакции. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца и юноши е сравним с този, наблюдаван 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, нистагъм и дискинезия).⁽¹⁾

Редки: Световъртеж, предимно по време на бързо интравенозно приложение.

Нарушения на очите

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

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

Сърдечни нарушения

Нечести: Аритмии, болка в гърдите, със или без понижаване на ST сегмента, брадикардия.

Редки: Удължаване на QT-интервала (включително *Torsade de Pointes*)

Съдови нарушения

Чести: Чувство на затопляне или зачервяване.

Нечести: Хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Констипация.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Асимптоматично повишаване на стойностите, получени от чернодробните функционални тестове. ⁽³⁾

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: токсичен кожен обрив, включително токсична епидермална некролиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Локални реакции на мястото на интравенозното инжектиране.

1. Наблюдавани са без окончателни доказателства за трайни клинични последствия.
2. При болшинството от докладваните случаи слепотата е отшумявала в рамките на 20 минути. Повечето от пациентите са били подложени на химиотерапия, включваща цисплатина. При някои от случаите е докладван кортикален произход на преходната слепота.
3. Тези резултати са наблюдавани обикновено при пациенти, подложени на химиотерапия с цисплатина.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца и юноши е сравним с този, наблюдаван при възрастни.

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Опитът с предозиране на ондансетрон е ограничен. В повечето случаи симптомите при предозиране са подобни на тези, докладвани при пациенти, приемали продукта в рамките на препоръчаната доза (вж. точка 4.8). Проявите, които са съобщавани, включват зрителни смущения, тежка констипация, хипотония и вазовагален епизод с преходен AV блок втора степен.

Ондансетрон удължава QT-интервала по дозозависим начин. В случай на предозиране се препоръчва ЕКГ мониторинг.

Педиатрична популация

Педиатрични случаи, съответстващи на серотонинов синдром, са съобщени след непреднамерено перорално предозиране на ондансетрон (надвишаващо приема, изчислен при 4 mg/kg) при кърмачета и деца на възраст от 12 месеца до 2 години.

Лечение

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

По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

Приложението на ипекакуана за лечение на предозиране 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

АТС код: A04AA01

Механизъм на действие

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

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 вагусните окончания с участието на 5HT₃ рецепторите. Ондансетрон блокира отключването на този рефлекс.

Активирането на вагусните окончания може също 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 ондансетрон 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 действие при постоперативно гадене и повръщане не са известни, но може би са подобни на тези при цитостатична химиотерапия.

Фармакодинамични ефекти

Ондансетрон не променя плазмените концентрации на пролактин.

Удължаване на QT-интервала

Ефектът на ондансетрон върху QTc-интервала е оценен в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо и позитивно (моксифлоксацин) контролирано, кръстосано проучване при 58 здрави възрастни мъже и жени. Дозите ондансетрон са били 8 mg и 32 mg, инфузирани интравенозно за 15 минути. При най-високата изпитвана доза от 32 mg, максималната средна (горна граница от 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 от 90 % CI) разлика в QTcF в сравнение с плацебо след коригиране спрямо изходното ниво, е била 5,8 (7,8) msec. В това проучване няма измервания на QTcF по-високи от 480 msec и няма удължаване на QTcF повече от 60 msec. Не са наблюдавани съществени промени в измерените електрокардиографски интервали PR и QRS.

Педиатрична популация

Гадене и повръщане, причинени от химиотерапия:

Ефикасността на ондансетрон в контролирането на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия, по повод на злокачествено заболяване, е оценена в двойно-сляпо рандомизирано изпитване при 415 пациенти на възраст от 1 до 18 години (S3AB3006). В дните на химиотерапията на пациентите е прилаган ондансетрон 5 mg/m² i.v. + ондансетрон 4 mg p.o.

след 8-12 часа или ондансетрон 0,45 mg/kg i.v. + плацебо p.o. след 8-12 часа. След химиотерапията на двете групи е прилаган 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно за 3 дни. Пълен контрол на повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията е постигнат при 49 % (5 mg/m² i.v. + ондансетрон 4 mg p.o.) и 41 % (0,45 mg/kg i.v. + плацебо p.o.). След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно за 3 дни. Не е наблюдавана разлика в общата честота и вид на нежеланите лекарствени реакции между двете групи.

Двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано проучване (S3AB4003) при 438 пациенти на възраст от 1 до 17 години показва пълен контрол на повръщането в най-неблагоприятния ден от химиотерапията при 73 % от пациентите, когато ондансетрон е прилаган интравенозно в доза от 5 mg/m² i.v. в комбинация с 2-4 mg дексаметазон p.o. и при 71 % от пациентите, когато ондансетрон е прилаган под формата на сироп в доза от 8 mg + 2-4 mg дексаметазон p.o. в дните на химиотерапията. След химиотерапията двете групи са приемали 4 mg ондансетрон сироп два пъти дневно за 2 дни. Не е наблюдавана разлика в честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции между двете групи.

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

Друго отворено, несравнително изпитване с едно рамо (S3A239) проучва ефикасността на една интравенозна доза от 0,15 mg/kg ондансетрон, последвана от две перорални дози ондансетрон от 4 mg при деца на възраст < 12 години и 8 mg при деца на възраст ≥ 12 години (общ брой деца n = 28). Пълен контрол на повръщането е постигнат при 42 % от пациентите.

Постоперативно гадене и повръщане:

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

Проведени са четири двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания при 1 469 пациенти от мъжки и женски пол (на възраст от 2 до 12 години) с предстояща обща анестезия. Пациентите са рандомизирани към 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). Изпитваното лекарство е прилагано за най-малко 30 секунди, непосредствено преди или след въвеждането в анестезия. Ондансетрон е значително по-ефикасен от плацебо за предотвратяване на гадене и повръщане. Резултатите от тези изпитвания са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3. Предотвратяване и лечение на постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти – отговор от лечението до 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 повръщане	60	47	0,004

CR = епизодите на повръщане не настъпват или се прекратяват

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на ондансетрон не се променят при редовен прием.

Резорбция

В гастро-интестиналния тракт ондансетрон 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 ондансетрон, спрямо приетата доза. Пероралното приложение на по-високи дози може да доведе до редуциран first pass метаболизъм на продукта.

След приложение на една таблетка от 8 mg, средната бионаличност при здрави лица от мъжки пол е приблизително 55 до 60 %.

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

Еквивалентна системна експозиция се постига след i.m. и i.v. приложение на ондансетрон.

Разпределение

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

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

Метаболизъм

Ондансетрон се елиминира от системното кръвообращение основно през черния дроб с участието на няколко ензимни пътя. Липсата на ензима CYP2D6 (дебризоквинов полиморфизъм) не повлиява фармакокинетиката на продукта.

Елиминиране

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

Специални групи пациенти

Полово обусловени различия

Установени са полово обусловени различия в разпределението на ондансетрон. При жените се установява по-бърза и по-добра резорбция след перорален прием, забавен системен клирънс и

по-малък обем на разпределение (спрямо телесното тегло), в сравнение с тези стойности при мъже.

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

При педиатрични пациенти на възраст от 1 до 4 месеца ($n = 19$), на които предстои хирургична операция, клирънсът след нормализиране на теглото е бил приблизително 30 % по-нисък от този при пациентите 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 във възрастовите групи от 5 до 24 месеца и от 3 до 12 години. Разликите във фармакокинетичните параметри при пациентите на възраст от 1 до 4 месеца до известна степен могат да се обяснят с по-големия процент на общото водно съдържание в организма при новородени и кърмачета и по-големия обем на разпределение за водоразтворими лекарства като ондансетрон.

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, на които предстои хирургично лечение под обща анестезия, абсолютните стойности на клирънс и обем на разпределение на ондансетрон са били 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 стойностите на клирънса и обема на разпределение се нормализират с телесното тегло, стойностите на тези параметри са подобни при пациентите от различните възрастови групи. Използването на дозиране спрямо телесното тегло компенсират промените, свързани с възрастта и е ефективно в нормализиране на системната експозиция при педиатрични пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ при 428 лица (пациенти с рак, хирургично лекувани пациенти и здрави доброволци) на възраст от 1 месец до 44 години след интравенозно приложение на ондансетрон. Базирайки се на този анализ, системната експозиция (AUC) на ондансетрон след интравенозно или перорално приложение при деца и юноши е сравнима с тази при възрастни, с изключение на бебета на възраст от 1 до 4 месеца. Обемът на разпределение е свързан с възрастта и е бил по-нисък при възрастни отколкото при бебета и деца. Клирънсът е свързан с теглото, но не е свързан с възрастта, като бебетата на възраст от 1 до 4 месеца са изключение. Поради малкия брой на изследваните лица на възраст от 1 до 4 месеца е трудно да се направи заключение дали е имало допълнително намаляване на клирънса, свързано с възрастта или това се дължи просто на вродена вариабилност. Тъй като на пациентите на възраст по-малка от 6 месеца ще им бъде приложена само еднократна доза при постоперативно гадене и повръщане, не е вероятно намаленият клирънс да има клинично значение.

Пациенти в старческа възраст

Ранни проучвания фаза I при здрави доброволци в старческа възраст показват наличие на възрастово зависимо слабо намаление на клирънса и удължаване на елиминационния полуживот на ондансетрон. Широките индивидуални разлики обаче водят до значително припокриване на фармакокинетичните параметри между по-млади лица (< 65 години) и лица в старческа възраст (≥ 65 години) и като цяло не е имало различия в безопасността и ефикасността, наблюдавани при млади пациенти с рак и при пациенти в старческа възраст с рак, участвали в клинични проучвания за CIN V, които да доведат до различни препоръки за дозиране при пациентите в старческа възраст.

Въз основа на по-скорошни данни от модели на плазмените концентрации на ондансетрон и експозиция-отговор, при пациенти ≥ 75 години се предсказва по-голям ефект върху QTcF в сравнение с млади възрастни. За пациенти над 65 години и над 75 години е предоставена специфична информация за дозировката при интравенозно приложение (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-60 ml/min), обемът на разпределение и системният клирънс на ондансетрон след i.v. приложение са намалени. Това води до много слабо удължаване на елиминационния 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 ондансетрон, приложен интравенозно.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследване с йонни канали от клонирана човешка тъкан от сърце показва потенциална възможност на ондансетрон при клинично значими концентрации да повлиява сърдечната реполяризация чрез блокиране на hERG калиеви канали. Наблюдавано е удължаване на QT-интервала по дозозависим начин в едно основно проучване на QT при здрави доброволци (вж. точка 5.1 - Удължаване на QT-интервала).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Както всяко лекарство, ондансетрон не трябва да се смесва в една спринцовка или система за инфузия с друго лекарство (вж. точка 6.6.).

Лекарството може да се смесва само със съвместими разтвори, както е препоръчано (вж. точка 6.6.).

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да се пази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Зофран 2 mg/ml се предлага в безцветни стъклени ампули Тип I от 2 ml (съдържащи ондансетрон 4 mg/2 ml) или от 4 ml (съдържащи ондансетрон 8 mg/4 ml).

Зофран 2 mg/ml се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 ампула.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ампулите Зофран не съдържат консерванти и трябва да се използват еднократно, инжектирани или разтворени веднага след отваряне, като останалата част от разтвора трябва да се изхвърли. Ампулите Зофран не трябва да се автоклавира.

Изследванията за съвместимост са проведени при използването на пликове за инфузия и системи от поливинилхлорид. Приема се, че разтворът се запазва еднакво стабилен при използването на пликове за инфузия от полиетилен или бутилки (банки) от стъкло тип 1.

Установено е, че в спринцовки от полипропилен, ондансетрон без консерванти се запазва стабилен при разтваряне в NaCl 0,9 % w/v или в глюкоза 5 % w/v. Счита се, че ондансетрон без консерванти, разтворен в препоръчаните съвместими разтвори, ще запази стабилността си в полипропиленови спринцовки.

Съгласно правилата на добрата фармацевтична практика, интравенозните разтвори трябва да се приготвят непосредствено преди инфузията като се спазват асептични условия.

Съвместимост с интравенозни разтвори:

При изследвания за съвместимост е установено, че инжекционен ондансетрон без консерванти остава стабилен за 7 дни при стайна температура (под 25°C) под флуоресцентна светлина или в хладилник в следните разтвори за интравенозна инфузия:

NaCl i.v. Infusion BP 0,9 % w/v

Glucose i.v. Infusion BP 5 % w/v

Mannitol i.v. Infusion BP 10 % w/v

Ringers i.v. Infusion

KCl 0,3 % w/v и NaCl 0,9 % w/v i.v. Infusion BP

KCl 0,3 % w/v и Glucose 5 % w/v i.v. Infusion BP

Съвместимост с други лекарства:

Ондансетрон може да се прилага чрез интравенозна инфузия в доза 1 mg/h, като се използва плик за инфузия или перфузор. Следните лекарства може да се прилагат през Y-образната част на системата на ондансетрон, при концентрация на ондансетрон от 16 до 160 µg/ml (8 mg/500 ml и 8 mg/50 ml):

- Цисплатина, в концентрации до 0,48 mg/ml (240 mg/500 ml), приложен за период от 1 до 8 часа.
- 5-флуороурацил, в концентрации до 0,8 mg/ml (2,4 g/3 l или 400 mg/500 ml), приложен в доза най-малко 20 ml/h (500 ml/24 h). По-високи концентрации на 5-флуороурацил може да причинят преципитация на ондансетрон. Инфузионният разтвор на 5-флуороурацил може да съдържа до 0,045 % w/v магнезиев хлорид. Това е продукт, който е съвместим.
- 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), приложен за период от 10 минути до 1 час.
- Етопозид, в концентрации между 0,144 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, както е препоръчано от производителя във вода за инжекции (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, както е препоръчано от производителя във вода за инжекции (5 ml/100 mg циклофосфамид), приложен като интравенозна болус инжекция за около 5 минути.
- Доксорубин, в дози между 10 и 100 mg разтворен, както е препоръчано от производителя във вода за инжекции (5 ml/10 mg доксорубин), приложен като интравенозна болус инжекция за около 5 минути.
- Дексаметазонов натриев фосфат в доза 20 mg може да се приложи бавно интравенозно 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 и двата продукта могат да се прилагат в една система. В системата се определят концентрации на дексаметазонов натриев фосфат от 32 µg до 2,5 mg/ml и от 8 µg до 1 mg/ml за ондансетрон.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuernberg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20011016

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

Дата на първо разрешаване: 16 октомври 1991 г.
Дата на последно подновяване: 09 февруари 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21 октомври 2015