

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
ANZEMET 12,5 mg / 0,625 ml solution for injection
АНЦЕМЕТ 12,5 mg / 0,625 ml инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4725, 27.04.09
Добро	30 / 27 01.09

2. **КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**
Долазетронов мезилат 20 mg/ml (Dolasetron mesilate)

Всяка ампула съдържа:

2.5 mg долазетронов мезилат (dolasetron mesilate) в 0.625 ml инжекционен разтвор.

За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор, без видими частици

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 Терапевтични показания

Овладяване на гадене и повръщане при пациенти подложени на първоначален или повторен курс противотуморна химиотерапия (включително високи дози cisplatin (цисплатин)).

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 интравенозен може да се инжектира за повече от 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 повече от 15 минути. Трябва да се избягва по-бързото инфузиране. Вижте т.4.8.

ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

Възрастни

За предотвратяване на гадене и повръщане на пациенти, получаващи еметогенна химиотерапия, се препоръчва еднократна доза от 100 mg долазетронов мезилат i.v. приблизително 30 мин. преди всеки курс на химиотерапия.

За предотвратяване на късното гадене и повръщане след приключване на химиотерапевтичния цикъл се препоръчва еднократна доза от 200 mg Anzemet таблетки. Долазетронов мезилат IV или таблетки могат да се прилагат максимум до 4 последователни дни във връзка с всеки цикъл химиотерапия.

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

Деца

Anzemet интравенозен е противопоказан при деца под 18 години (виж т.4.3 и т.4.4)

Пациенти 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 или перорално прилагане на Anzemet при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас В или С по Child-Pugh). Не се налага корекция на дозата.

ПОСТ-ОПЕРАТИВНО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

Възрастни

При появата на повръщане и гадене се препоръчва еднократна дневна доза от 12.5 mg долазетронов мезилат,

За предпазване от постоперативно гадене и повръщане се препоръчва еднократна дневна доза от 12.5 mg долазетронов мезилат, 2 часа преди поставяне на анестезията.

Деца

Anzemet интравенозен е противопоказан при деца под 18 години (виж т.4.3 и т.4.4).

Пациенти в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречни увреждания

Плазмените нива на активния метаболит се повишават след перорално или инжекционно приложение на Anzemet при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min), Не е необходимо коригиране на дозата.

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

Пациенти с чернодробни увреждания

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

За повече подробности относно приложението виж т.6.6

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо лекарственото вещество или към някое от помощните вещества на продукта.

Долазетронов мезилат е противопоказан при деца и подрастващи под 18 години (виж т.4.4).

Anzemet интравенозен не трябва да се прилага при пациенти с подчертано удължен QT-интервал (например свързан с вродено удължаване на QT-интервала), пациенти с САУ блок II и III степен, и такива получаващи едновременно антиаритмични лекарства клас I и III.



Информацията относно влиянието на Anzemet интравенозен върху кардиограмата на подобни пациенти е недостатъчна, за да се заключи, че лекарствения продукт може да се използва без опасност при тези обстоятелства.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Установено е, че 5HT₃ антагонистите, в това число и Anzemet I.V, предизвикват удължаване на ЕКГ интервалите, включително и на QT интервала.

Употребата на 5HT₃ рецепторни антагонисти и други лекарствени продукти, удължаващи ЕКГ интервалите налагат внимание при пациенти с налично удължаване на сърдечните интервали на провеждане, и особено на QT, пациенти със значителен електролитен бедрен блок, дисбаланс или съпътстващи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност. Вижте т. 4.3 и т. 4.8.

Много често при деца и подрастващи се наблюдават сериозни изменения в електрокардиограмата.

Има данни, които показват, че тези сериозни изменения в QT интервала са по-чести при деца отколкото при възрастни.

Отделни случаи на застойна суправентрикуларна и вентрикуларна аритмия, сърдечен арест и миокарден инфаркт са били наблюдавани при деца и подрастващи.

Употребата на долазетронов мезилат при деца и подрастващи е противопоказана (виж т.4.3).

Anzemet интравенозен 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 интравенозен.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Ефикасността на Anzemet интравенозен може да се усили чрез едновременно прилагане на кортикостероиди (dexamethasone).

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на Anzemet интравенозен при бременни жени. Anzemet интравенозен е противопоказан по време на бременност, освен ако не се приеме, че очакваната полза за пациентката е по-голяма от евентуалния риск за плода. При приложение на долазетронов мезилат на животни не е установено да е тератогенен и не влияе върху мъжкия и женския фертилитет, нито върху перинаталното и постнаталното развитие.



Не е известно дали Anzemet или метаболитите му се екскретират в човешкото мляко. Следователно, долазетронов мезилат не трябва да се употребява по време на кърмене.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно да има такава.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции при пациенти с карцином, получаващи Anzemet интравенозен като еднократна доза по време на проучвания бяха: главоболие 21,9%, диария 9,9%, тахикардия 3,3%, треска 3,2% и отпадналост 3,2%; тези събития бяха наблюдавани със същата честота при 5-НТ₃ рецепторния антагонист, с който се извършваше сравнението.

По време на проучване, при което Anzemet интравенозен беше прилаган върху пациенти с карцином в продължение на седем последователни дни, най-често докладваните нежелани лекарствени реакции 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%, замаяност 14,0%, сънливост 12,0%, топли вълни 11,4%, болка 11,4%, анорексия 10,8%, промени във вкуса 8,7%, тръпки/треперене 7,9% и метеоризъм 6,1%; тези явления се наблюдават с подобна честота при 5НТ₃ рецепторния антагонист с който се извършва сравнението.

Докладваните нежелани реакции при хирургични пациенти получаващи Anzemet интравенозен в проучвания с еднократна доза бяха:

Чести:

Нарушения на нервната система: главоболие, замаяност

Сърдечно-съдови нарушения: брадикардия, хипотония, промени в Т-вълната на електрокардиограмата

Хепато-билиарни нарушения: леко преходно повишение на серумните трансминази

Редки:

Стомашно-чревни нарушения: чревни обструкции, панкреатит

Респираторни, гръдни имедиастинални нарушения: бронхоспазъм

Сърдечни нарушения: сърдечна аритмия, тежка брадикардия

Хепато-билиарни нарушения: жълтеница

Нарушения на нервната система: гърчове

Съдови нарушения: оток

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 или повече време. Удължаването на интервалите може да доведе до сърдечно-съдови усложнения, включително сърдечен блок или сърдечни аритмии. Такива са били рядко докладвани.



При пациенти непосредствено при, или скоро след интравенозно болусно прилагате на долазетронов мезилат се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Много редки:

Сърдечни нарушения: хипотония, брадикардия и евентуално загуба на съзнание, разширен комплекс на тахикардия или вентрикуларна тахикардия и вентрикуларна фибрилация/сърдечен арест

Общи нарушения и ефекти на мястото на инжектиране: усещане за локална болка или парене.

Както и при други 5HT₃ рецепторни антагонисти, налице са съобщения за анафилактични/анафилactoидни реакции, включително кожни реакции като обрив, сърбеж, уртикария, респираторни реакции като бронхоспазъм и много редки съобщения за оток на лицето/ангиоедем и шок.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми:

Докладвани са случаи на предозиране.

Съобщава се за тежка хипотония, замаяност и удължаване на PR, QRS и QTc интервалите при предозиране след интравенозна инфузия.

Поведение при предозиране:

При съмнение за предозиране, състоянието на пациента се овладява с подкрепяща терапия. Не съществува специфичен антидот.

Не е известно дали долазетрон се излъчва при хемодиализа или при перитониална диализа.

При съмнения за предозиране, трябва да се направи ЕКГ и ако има клинични индикации, пациентът трябва да бъде кардиологично наблюдаван.

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 химиорецепторната тригерна зона на ареа postrema. Смята се, че химиотерапевтичните средства предизвикват гадене и повръщане освобождавайки серотонин от ентохромафинните клетки на тънкото черво и така освободеният серотонин активира 5HT₃ рецепторите разположени върху еферентните вагусови влакна, което предизвиква рефлекс за повръщане. Ефектът на Anzemet при овладяване на гаденето и повръщането предизвикани от противотуморната 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.

Фармакокинетични свойства



Общи характеристики на активното вещество

Долазетроновият мезилат 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%.

Абсолютната бионаличност при приложение на перорален разтвор е около 75%.

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

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

Специални популации

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

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 10 ml/min), максималните плазмени нива на метаболита се повишават със 17% или 34%, респективно след интравенозно или перорално приложение на Anzemet I.V. и системната експозиция се увеличава до 2 пъти.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Class B or C), максималните плазмени нива на метаболитите са увеличени 18% и респективно 66% при системно перорално приложение на Anzemet I.V. Системната експозиция не се променя след интравенозно приложение на Anzemet при тази група пациенти.

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 долазетронов мезилат 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 неколккратно 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 е установена мутагенност на долазетронов мезилат 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 карциногенност сред мишки не бяха оценени като значими за краткосрочната клинична употреба.

В микромолярни концентрации долазетрон и неговия метаболит MDL 74,156, както и при другите 5-HT₃ антагонисти, блокират човешките сърдечни Na⁺ и HERG K⁺ йонни канали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:

Манитол за инжекции, Натриев трихидрат ацетат, Ледена оцетна киселина, Вода за инжекции.



6.2 Несъвместимости

По принцип, Anzemet I.V не трябва да се смесва в разтвори с други лекарствени продукти, освен описаните в т.6.6. 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 приложението на двата разтвора.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност: 4 години.

Разтвореният продукт – 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Неразтворен продукт: Съхранявайте ампулите в картонената опаковка при стайна температура (от 15 до 30°C), за да се предпази от светлина. При продължително излагане на светлина на работното място може да се получи леко пожълтяване на разтвора и да се увеличат разпадните продукти.

Разтворения продукт: разтворите за интравенозна употреба трябва да се използват незабавно след приготвянето им. Ако се налага да се съхрани, максималното време за съхранение на разтворите е 24 часа. Да се съхранява в хладилник (при температура от 2°C до 8°C)

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 Специални предпазни мерки при 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 интравенозен трябва да се смесва само с тези препоръчаните инфузионни разтвори. Anzemet интравенозен 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

Anzemet интравенозен е съвместим с полипропиленови спринцовки.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

65926 Frankfurt am Main, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20021051

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

28.12.2002

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

