

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține ondansetron 2 mg (sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat).

Fiecare fiolă de 2 ml conține ondansetron 4 mg (sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat).

Fiecare fiolă de 4 ml conține ondansetron 8 mg (sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare fiolă a 2 ml conține sodiu 0,313 mmol (7,2 mg) sub formă de citrat de sodiu, clorură de sodiu și hidroxid de sodiu.

Fiecare fiolă a 4 ml conține sodiu 0,626 mmol (14,4 mg) sub formă de citrat de sodiu, clorură de sodiu și hidroxid de sodiu.

Lista completă a excipienților este disponibilă în pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, practic fără particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Ondansetron este indicat pentru abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor induse de chimioterapia citotoxică și radioterapie.

Ondansetron este indicat pentru prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii (GVPO).

Copii și adolescenți

Ondansetron este indicat pentru abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor produse de chimioterapie (GVIC) la copii cu vârsta ≥ 6 luni și pentru prevenirea și tratamentul GVPO la copii cu vârsta ≥ 1 lună.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Greată și vărsături induse de chimioterapie și radioterapie (GVIC și GVIR)

Adulți

Potențialul emetogen al tratamentului cancerului variază în funcție de doză și de asocierea schemelor terapeutice de chimioterapie și radioterapie utilizate. Calea de administrare și doza de ondansetron trebuie să fie flexibile, dozele fiind situate în intervalul de 8-32 mg pe zi și selectate după cum se indică mai jos.

Chimioterapie și radioterapie cu potențial emetogen: ondansetron se poate administra intravenos sau intramuscular sau pe cale orală.

Pentru cei mai mulți pacienți care urmează un tratament cu chimioterapie sau radioterapie cu potențial emetogen, doza de ondansetron 8 mg trebuie administrată sub formă de injecție intravenoasă lentă (cel puțin 30 de secunde) sau intramuscular, imediat înainte de tratament, urmată de administrarea orală a dozei de 8 mg la fiecare 12 ore.

Pentru prevenirea emezei tardive sau prelungite după primele 24 de ore, se recomandă ca tratamentul oral cu ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) să continue până la 5 zile după un ciclu de tratament efectuat.

Chimioterapia cu potențial emetogenintens: la pacienții care urmează un tratament cu chimioterapie cu potențial emetogen intens, de exemplu administrarea unei doze mari de cisplatină, ondansetron se poate administra pe cale orală, intravenos sau intramuscular.

În timpul primelor 24 de ore de chimioterapie s-a demonstrat că ondansetronul este la fel de eficace în cazul administrării conform următoarelor scheme terapeutice:

- o doză unică de 8 mg administrată prin injecție intravenoasă lentă (cel puțin 30 de secunde) sau intramusculară, imediat înainte de chimioterapie.
- o doză de 8 mg administrată prin injecție intravenoasă lentă (cel puțin 30 de secunde) sau intramusculară, imediat înainte de chimioterapie, urmată de alte două doze de 8 mg administrate intravenos (cel puțin 30 de secunde) sau intramuscular la interval de patru ore, sau prin perfuzie continuă 1 mg/oră timp de până la 24 de ore.
- o doză maximă inițială de 16 mg diluată în 50-100 ml de soluție salină sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct.6.6), administrată prin perfuzie timp de cel puțin 15 minute, imediat înainte de chimioterapie. Doza inițială de ondansetron poate fi urmată de administrarea suplimentară de două doze de 8 mg intravenos (cel puțin 30 de secunde) sau intramuscular, la interval de 4 ore.

O doză unică mai mare de 16 mg nu trebuie administrată din cauza creșterii dependente de doză a riscului de prelungire a intervalului QT (vezi pct 4.4, 4.8 și 5.1).

Selectarea dozelor trebuie determinată de gravitatea problemei emetogene

Eficacitatea ondansetronului în cazul chimioterapiei cu potențial emetogen intens poate fi crescută prin administrarea intravenoasă suplimentară a unei doze unice de dexametazonă fosfat de sodiu 20 mg, înainte de chimioterapie.

Pentru prevenirea emezei tardive sau prelungite după primele 24 de ore, se recomandă ca tratamentul oral cu ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) să continue până la 5 zile după un ciclu de tratament efectuat.

Copii și adolescenți:

Greutăți și vărsături induse de chimioterapie (GVIC) la adolescenți și copii cu vârsta ≥ 6 luni

Doza pentru GVIC poate fi calculată în funcție de suprafața corporală (SC) sau de greutate – a se vedea mai jos.

Stabilirea dozelor în funcție de greutate are ca rezultat doze zilnice totale mai mari, comparativ cu stabilirea dozelor în funcție de SC (vezi pct.4.4.și 5.1).

Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie diluat în soluție glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6) și administrat prin perfuzie intravenoasă timp de cel puțin 15 minute.

Nu există date din studii clinice controlate privind utilizarea ondansetronului pentru prevenirea GVIC tardive sau prelungite.

Nu există date din studii clinice controlate privind utilizarea ondansetronului în cazul greței și vărsăturilor induse de radioterapie la copii și adolescenți.

Stabilirea dozelor în funcție de suprafața corporală (SC)

Ondansetron trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie, ca doză unică intravenoasă de 5 mg/m². Doza unică administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

Administrarea orală a dozelor poate fi inițiată după 12 ore și poate continua până la 5 zile (Tabelul 1).

Doza totală într-un interval de 24 de ore (administrată ca doze separate) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Tabelul 1. Stabilirea dozelor în funcție de SC pentru GVIC la adolescenți și copii cu vârsta peste 6 luni

SC	Ziua 1 ^(a,b)	Zilele 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² intravenos plus 2 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) după 12 ore	2 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) la interval de 12 ore
≥ 0,6 m ² până la ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² intravenos plus 4 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) după 12 ore	4 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) la interval de 12 ore
> 1,2 m ²	5 mg/m ² sau 8 mg intravenos plus 8 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) după 12 ore	8 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) la interval de 12 ore

a Doza administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

b Doza totală într-un interval de 24 ore (administrată ca doze separate) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Stabilirea dozelor în funcție de greutatea corporală

Stabilirea dozelor în funcție de greutatea corporală are ca rezultat doze zilnice totale mai mari comparativ cu stabilirea dozelor în funcție de SC (secțiunile 4.4. și 5.1).

Ondansetron trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie ca doză unică intravenoasă de 0,15 mg/kg. Doza unică administrată intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.

Pot fi administrate intravenos alte două doze la interval de 4 ore.

Administrarea orală a dozelor poate fi inițiată după 12 ore și poate continua până la 5 zile (Tabelul 2).

Doza totală într-un interval de 24 de ore (administrată ca doze separate) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Tabelul 2. Stabilirea dozelor în funcție de greutate pentru GVIC la adolescenți și copii mai mari de 6 luni

Greutate	Ziua 1 ^(a,b)	Zilele 2-6 ^(b)

≤ 10 kg	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg la interval de 4 ore	2 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) la interval de 12 ore
> 10 kg	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg la interval de 4 ore	4 mg ondansetron (forma farmaceutică cu administrare orală) la interval de 12 ore

- a Doza administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.
b Doza totală într-un interval de 24 de ore (administrată ca doze separate) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Pacienți vârstnici

La pacienții cu vârsta între 65 și 74 de ani, poate fi urmată schema terapeutică recomandată pentru adulți.

Toate dozele administrate intravenos trebuie diluate în 50-100 ml de soluție salină sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (a se vedea pct. 6.6) și administrate prin perfuzie timp de 15 minute.

La pacienții cu vârsta de 75 și peste, doza inițială de ondansetron administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg. Toate dozele administrate intravenos trebuie diluate în 50-100 ml soluție salină sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6) și administrate prin perfuzie timp de 15 minute. Doza inițială de 8 mg poate fi urmată de alte două doze suplimentare de 8 mg, administrate intravenos prin perfuzie timp de 15 minute, la interval de cel puțin patru ore (vezi pct. 5.2)

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozelor zilnice, a frecvenței de administrare a dozelor sau a căii de administrare.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Eliminarea ondansetronului este redusă semnificativ și timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit semnificativ la subiecții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. La acești pacienți, nu trebuie să se depășească o doză zilnică totală de 8 mg și se recomandă prin urmare administrarea parenterală sau orală.

Pacienți cu metabolizare lentă a sparteinei/debrisochinei:

Timpul de înjumătățire prin eliminare al ondansetronului nu se modifică la subiecții clasificați cu metabolizare lentă a sparteinei și debrisochinei. În consecință, la acești pacienți, administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite față de cele ale populației generale. Nu este necesară o modificare a dozelor zilnice sau a frecvenței de administrare a dozelor.

Greată și vărsături postoperatorii (GVPO)

Adulți

Pentru prevenirea GVPO: ondansetron poate fi administrat intravenos sau intramuscular sau pe cale orală.

Ondansetron poate fi administrat ca doză unică de 4 mg intramuscular sau intravenos lent la inducerea anesteziei.

Pentru tratamentul GVPO deja instalate: Se recomandă o doză unică de 4 mg administrată intramuscular sau intravenos lent.

Copii și adolescenți

GVPO la copii \geq 1 lună și adolescenți

Pentru prevenirea GVPO la pacienții copii și adolescenți supuși unei intervenții chirurgicale sub anestezie generală, o doză unică de ondansetron poate fi administrată lent intravenos (cel puțin 30 de secunde), doza stabilită fiind de 0,1 mg/kg până la maxim 4 mg înainte, în timpul sau după inducerea anesteziei.

Pentru tratamentul GVPO la pacienții copii și adolescenți, după o intervenție chirurgicală efectuată sub anestezie generală, o doză unică de ondansetron poate fi administrată lent intravenos (cel puțin 30 de secunde), doza stabilită fiind de 0,1 mg/kg până la maxim 4 mg.

Nu există date privind utilizarea ondansetronului în tratamentul GVPO la copii cu vârsta de sub 2 ani.

Pacienți vârstnici

Experiența este limitată în ceea ce privește utilizarea ondansetronului pentru prevenirea și tratamentul GVPO la persoanele în vârstă, totuși ondansetronul este bine tolerat de către pacienții de peste 65 de ani tratați prin chimioterapie.

Pacienți cu insuficiență renală:

Nu este necesară modificarea dozelor zilnice, a frecvenței de administrare a dozelor sau a căii de administrare.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Eliminarea ondansetronului este redusă semnificativ și timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit semnificativ la subiecții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

La acești pacienți, nu trebuie să se depășească o doză zilnică totală de 8 mg și se recomandă prin urmare administrarea parenterală sau orală.

Pacienți cu metabolizare lentă a sparteinei/debrisochinei:

Timpul de înjumătățire prin eliminare al ondansetronului nu se modifică la subiecții clasificați cu metabolizare lentă a sparteinei și debrisochinei. În consecință, la acești pacienți, administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite față de cele ale populației generale. Nu este necesară o modificare a dozelor zilnice sau a frecvenței de administrare a dozelor.

Mod de administrare

Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este destinat pentru administrarea intravenoasă lentă (i.v) sau administrare intramusculară (i.m) sau perfuzie intravenoasă după diluarea într-o soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în pct. 6.1.
- Utilizarea concomitentă cu apomorfina (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-au raportat reacții de hipersensibilitate la pacienții care au manifestat hipersensibilitate la alți antagoniști de receptor 5HT₃ selectivi.

Evenimentele respiratorii trebuie tratate simptomatic și personalul medical trebuie să le acorde atenție ca precursori ai reacțiilor de hipersensibilitate.

Ondansetronul prelungeste intervalul QT în functie de doză (a se vedea pct. 5.1). De asemenea, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de torsadă a vânturilor la pacienții care utilizează ondansetron. A se evita administrarea de ondansetron la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital. Ondansetronul trebuie administrat cu precauție la pacienții diagnosticați cu sindromul QT prelungit sau care pot dezvolta o prelungire a intervalelor QT, inclusiv pacienții cu dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradicardie sau pacienții care utilizează medicamente care duc la prelungirea intervalului QT sau produc dezechilibre electrolitice.

Hipokalaemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea ondansetronului.

Au existat rapoarte după punerea pe piață referitoare la pacienți cu sindrom serotoninergic (incluzând status mental modificat, distonie neurovegetativă și anormalități neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotonergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN)), vezi pct. 4.5. Dacă tratamentul concomitent cu ondansetron și alte medicamente serotonergice este justificat clinic, se recomandă ținerea sub observație a pacientului.

Deoarece se cunoaște că ondansetronul crește durata tranzitului prin intestinul gros, pacienții cu simptome de ocluzie intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare.

La pacienții cu intervenții chirurgicale adenotonsilare prevenirea greței și vărsăturilor cu ondansetron poate masca hemoragiile oculute. Prin urmare, acești pacienți trebuie urmăriți cu atenție după administrarea de ondansetron.

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți tratați cu ondansetron concomitent cu medicamente chemoterapeutice hepatotoxice trebuie monitorizați îndeaproape cu privire la insuficiența hepatică.

Greata și vărsăturile induse de chimioterapie:

Atunci când doza se calculează pe baza raportului mg/kg și se administrează trei doze la interval de 4 ore, doza zilnică totală va fi mai mare decât în cazul în care se administrează o doză unică de 5 mg/m² urmată de o doză administrată oral. Eficacitatea comparată a acestor două scheme terapeutice diferite nu a fost investigată prin studii clinice. Comparăția transversală a studiilor existente indică o eficacitate similară, pentru ambele scheme terapeutice (pct. 5.1).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există dovezi că ondansetronul induce sau inhibă metabolizarea altor medicamente care sunt administrate concomitent, în mod normal. Studii specifice au demonstrat că nu există interacțiuni atunci când ondansetronul este administrat concomitent cu alcool etilic, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfină, lidocaină, tiopental sau propofol.

Ondansetronul este metabolizat la nivel hepatic de mai multe enzime ale citocromului P-450: CYP3A4, CYP2D6 și CYP1A2. Datorită existenței mai multor enzime metabolice capabile să metabolizeze ondansetronul, inhibarea sau activitatea redusă a uneia dintre enzime (de exemplu, deficitul genetic de CYP2D6) este în mod normal compensată de alte enzime și ar trebui să ducă la o modificare mică sau nesemnificativă a eliminării totale a ondansetronului sau a dozei necesare.

Trebuie să se manifeste prudență atunci când se administrează ondansetron concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau provoacă dezechilibre electrolite (vezi pct. 4.4).

Utilizarea ondansetronului împreună cu medicamente care prelungesc intervalul QT poate duce la prelungirea suplimentară a QT. Utilizarea concomitentă a ondansetronului cu medicamente cardiotoxice (de exemplu, antracicline (precum doxorubicina, daunorubicina sau trastuzumab), antibiotice (precum eritromicina), antifungice (precum ketoconazol), antiaritmice (precum amiodarona) și beta-blocante (precum atenolol sau timolol) poate crește riscul de aritmii (vezi pct. 4.4).

Medicamente serotonergice (ISRS și IRSN):

Au existat rapoarte după punerea pe piață referitoare la pacienți cu sindrom serotonergic (incluzând status mental modificat, distonie neurovegetativă, și anormalități neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotonergice (inclusiv ISRS și IRSN). (vezi pct. 4.4)

Apomorfina:

Pe baza rapoartelor privind hipotensiunea arterială marcantă și pierderea conștienței atunci când ondansetronul a fost administrat concomitent cu clorhidrat de apomorfina, s-a concluzionat că utilizarea concomitentă cu apomorfina este contraindicată .

Fenitoină, carbamazepină și rifampicină:

La pacienții tratați cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt fenitoină, carbamazepină și rifampicină), clearance-ul oral de ondansetron a crescut, iar concentrațiile plasmatice de ondansetron au scăzut.

Tramadol:

Datele din studii restrânse arată că ondansetronul poate reduce efectul analgezic al tramadolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei la vârstă fertilă

Dacă sunteți o femeie la vârstă fertilă, vă recomandăm să folosiți metode contraceptive eficiente.

Sarcina

Bazat pe experiența umană din studiile epidemiologice, ondansetron este suspectat că poate provoca malformații orofaciale când se administrează în primul trimestru de sarcină.

Într-un studiu de cohortă care a inclus 1,8 milioane de femei însărcinate, administrarea de ondansetron în primul trimestru de sarcină a fost asociat cu un risc crescut de fisuri orale (3 cazuri suplimentare la 10000 de femei tratate; risc relativ ajustat 1,24 (95% CI 1.03-1,48)).

Studiile epidemiologice disponibile asupra malformațiilor cardiace arată rezultate contradictorii. Studiile pe animale nu indică direct sau indirect efecte nocive în ceea ce privește toxicitatea reproductivă (vezi pct. 5.3).

Ondansetron nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină

Alăptarea

Testele au demonstrat că ondansetronul trece în laptele animalelor. Se recomandă prin urmare ca femeile tratate cu ondansetron să nu alăpteze.

Fertilitate

Nu există informații privind efectele ondansetronului asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La testarea psihomotorie, ondansetronul nu afectează performanțele și nici nu are efect sedativ. Farmacologia ondansetronului nu prevede efecte negative asupra unor astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență.

În funcție de frecvență, reacțiile sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) și foarte rare ($< 1/10.000$). reacțiile foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost determinate în general pe baza datelor studiilor clinice. A fost luată în calcul incidența raportată la grupul la care s-a administrat placebo. Evenimentele rare și foarte rare au fost determinate în general, pe baza datelor din raportările spontane de după punerea pe piață.

Se estimează următoarele frecvențe ale reacțiilor adverse, la dozele standard recomandate de ondansetron. Profilurile reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții imediate de hipersensibilitate, uneori severe, inclusiv anafilaxie.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: convulsii, tulburări de mișcare (inclusiv reacții extrapiramidale precum criza oculogirică, reacții distonice și dischinezie)⁽¹⁾.

Rare: amețea, preponderent în cazul administrării intravenoase rapide.

Tulburări oculare

Rare: tulburări tranzitorii de vedere (de exemplu, vedere încețoșată) preponderent în cazul administrării intravenoase.

Foarte rare: Orbire tranzitorie preponderent în cazul administrării intravenoase⁽²⁾.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: aritmii, dureri toracice cu sau fără depresiunea segmentului ST, bradicardie.

Rare: prelungirea intervalelor QT (inclusiv *torsada vârfurilor*).

Tulburări vasculare

Frecvente: senzație de căldură sau eritem facial tranzitoriu.

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: sughit.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice⁽³⁾.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: reacții localizate la nivelul locului administrării intravenoase.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: erupții cutanate, inclusiv necroliza epidermică toxică

¹ Observate fără dovezi definitive ale unor sechele clinice persistente.

² Majoritatea cazurilor de orbire raportate au fost soluționate în decurs de 20 de minute. Cei mai mulți pacienți erau tratați cu medicamente chemoterapeutice care includeau cisplatină. Unele cazuri de orbire tranzitorie au fost raportate ca fiind de etiologie corticală.

³ Aceste evenimente au fost observate frecvent la pacienții care urmează chimioterapie cu cisplatină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Experiența referitoare la supradozajul cu ondansetron este limitată. În majoritatea cazurilor, simptomele au fost similare celor raportate deja la pacienții tratați cu dozele recomandate (vezi pct. 4.8). Manifestările raportate includ tulburări de vedere, constipație severă, hipotensiune arterială și episod vasovagal cu bloc AV de gradul II tranzitoriu.

Ondansetronul prelungește intervalul QT în funcție de doză. Se recomandă monitorizarea EKG în cazuri de supradozaj.

Copii

La sugari și copii cu vârsta între 12 luni și 2 ani s-au raportat cazuri compatibile cu sindromul serotoninergic după administrarea orală inadecvată de doze de ondansetron mai mari decât cele recomandate (ingerarea estimată a depășit 4 mg/kg).

Tratament

Nu există un antidot specific pentru ondansetron, prin urmare în cazul suspiciunilor de supradozaj, trebuie administrată terapie simptomatică și de susținere în funcție de situație.

Nu se recomandă utilizarea ipeca pentru a trata supradozajul cu ondansetron, deoarece răspunsul pacienților este puțin probabil dată fiind tocmai acțiunea antiemetică a ondansetronului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice, antagoniști ai serotoninei (5HT₃), codul ATC: A04AA01.

Mecanism de acțiune

Ondansetronul este un antagonist puternic, foarte selectiv, la nivelul receptorilor 5HT₃. Nu se cunoaște modul exact de acțiune în controlul greței și vărsăturilor. Substanțele chemoterapeutice și radioterapia pot induce eliberarea de 5HT în intestinul subțire cu inițierea unui reflex vomitiv prin activarea terminațiilor vagale prin intermediul receptorilor 5HT₃. Ondansetronul blochează inițierea acestui reflex.

Activarea terminațiilor vagale poate cauza de asemenea eliberarea de 5HT la nivelul ariei postrema, localizată în peretele celui de-al patrulea ventricul, iar această acțiune poate să contribuie la inducerea emezei printr-un mecanism central. Astfel, efectul ondansetronului în abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor produse de chimioterapia citotoxică și radioterapie este probabil datorat antagonismului la nivelul receptorilor 5HT₃ atât pentru neuronii localizați periferic, cât și pentru neuronii de la nivelul sistemului nervos central.

Mecanismele de acțiune în cazul greței și vărsăturilor postoperatorii nu sunt cunoscute, dar pot exista căi comune cu cele din cazul greței și vărsăturilor induse de citotoxice.

Rolul ondansetronului în emeza indusă de opiacee nu a fost încă stabilit.

Ondansetron nu modifică concentrațiile plasmaticice ale prolactinei.

Prelungirea intervalului QT

Efectul ondansetronului asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu transversal dublu orb, randomizat, controlat cu placebo și cu substanță activă (moxifloxacină) efectuat, la 58 de adulți sănătoși, bărbați și femei. Dozele de ondansetron de 8 mg și 32 mg au fost administrate intravenos timp de 15 minute. La doza maximă testată de 32 mg, diferența medie maximă (limita superioară a Î 90%) a QTcF față de placebo, după corecția de bază, a fost de 19,6 (21,5) msec. La doza minimă testată de 8 mg, diferența medie maximă (limita superioară a Î 90%) a QTcF față de placebo după corecția de bază a fost de 5,8 (7,8) msec. În cadrul acestui studiu, nu au existat măsurători QTcF mai mari de 480 msec și nici o prelungire a QTcF nu a depășit 60 msec. Nu s-au observat modificări semnificative în ceea ce privește intervalele PR sau QRS măsurate electrocardiografic.

Copii și adolescenți

Greată și vărsături induse de chimioterapie

Eficacitatea ondansetronului în controlul emezei și al greței induse de tratamentul antineoplazic cu chimioterapie a fost evaluată într-un studiu dublu orb, randomizat, efectuat la 415 pacienți cu vârsta între 1 și 18 ani (S3AB3006). În zilele de chimioterapie, pacienților li s-au administrat fie ondansetron 5 mg/m² intravenos, fie ondansetron 4 mg oral după 8 - 12 ore sau ondansetron 0,45 mg/kg intravenos și placebo oral după 8 - 12 ore. Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat o doză de ondansetron 4 mg sub formă de sirop de două ori pe zi, timp de 3 zile. Controlul complet al emezei în ziua cea mai dificilă de chimioterapie a fost de 49% (de cu doza de ondansetron 5 mg/m² administrată intravenos și doza de 4 mg administrată oral) și de 41% (în cazul administrării dozei de 0,45 mg/kg intravenos și placebo oral). Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat o doză de ondansetron de 4 mg sub formă de sirop de două ori pe zi, timp de 3 zile. Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește incidența totală sau natura reacțiilor adverse.

Un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo (S3AB4003), efectuat la 438 de pacienți cu vârsta între 1 și 17 ani a demonstrat controlul complet al emezei în cea mai dificilă zi de chimioterapie la:

- 73% dintre pacienți când ondansetronul a fost administrat intravenos în doză de 5 mg/m² împreună cu o doză de dexametazonă de 2 - 4 mg administrată oral
- 71% dintre pacienți, când ondansetronul a fost administrat sub formă de sirop în doză de 8 mg împreună cu doză de dexametazonă de 2 - 4 mg administrată oral în zilele de chimioterapie.

Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat doza de ondansetron de 4 mg sub formă de sirop de două ori pe zi, timp de 2 zile. Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește incidența totală sau natura reacțiilor adverse.

Eficacitatea ondansetronului la 75 de copii cu vârsta între 6 și 48 de luni a fost investigată într-un studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A40320).

La toți copiii s-au administrat intravenos trei doze de ondansetron de 0,15 mg/kg, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei și apoi la 4 ore și 8 ore de la utilizarea primei doze. S-a obținut controlul complet al emezei la 56% dintre pacienți.

Un alt studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A239) a investigat eficacitatea unei doze de ondansetron de 0,15 mg/kg administrată intravenos urmată de administrarea orală a două doze de ondansetron de 4 mg la copiii cu vârsta < 12 ani și a dozei de 8 mg pentru copiii cu vârsta ≥ 12 ani (număr total de copii și adolescenți n = 28). S-a obținut controlul complet al emezei la 42% dintre pacienți.

Greată și vărsături postoperatorii

Eficacitatea unei doze unice de ondansetron în prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii a fost investigată într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo efectuat, la 670 de copii cu vârsta între 1 și 24 de luni (vârsta post-concepție ≥ 44 săptămâni, greutate ≥ 3 kg). Subiecții incluși în studiu au fost programați pentru a fi supuși unor intervenții chirurgicale care nu erau urgente, cu anestezie generală și aveau statusul ASA ≤ III. A fost administrată o doză unică de ondansetron de 0,1 mg/kg în primele cinci minute de la inducerea anesteziei. Procentul subiecților care au prezentat cel puțin un episod emetic în cursul perioadei de evaluare de 24 de ore (ITT) a fost mai mare la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo comparativ cu cei la care s-a administrat ondansetron (28% față de 11%, p < 0,0001).

Patru studii în regim dublu orb, controlate cu placebo, au fost efectuate la 1469 pacienți, băieți și fete (2 - 12 ani), care au fost supuși anesteziei generale. Pacienții au fost distribuiți aleatoriu într-un grup cu administrarea intravenoasă de doze unice de ondansetron (0,1 mg/kg pentru pacienții copii cu greutatea de cel mult 40 kg, 4 mg pentru pacienții copii cu greutatea peste 40 kg; număr de pacienți = 735) sau într-un grup cu administrare de placebo (număr de pacienți = 734). Medicamentul care a făcut obiectul studiului a fost administrat timp de cel puțin 30 de secunde, imediat înainte sau după inducerea anesteziei. Ondansetronul a fost în mod semnificativ mai eficace decât placebo în prevenirea greței și vărsăturilor. Rezultatele acestor studii sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii la pacienții copii – răspunsul la tratament timp de 24 de ore

Studiu	Criteriu principal de evaluare	Ondansetron %	Placebo %	p - valoare
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Fără greață	64	51	0,004
S3GT11	Fără vărsături	60	47	0,004

RC = fără episoade de emeză, intervenții de salvare sau întreruperi ale administrării.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, ondansetronul este absorbit pasiv și complet din tractul gastrointestinal și este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic.

Concentrațiile plasmatice maxime în jur de 30 ng/ml sunt atinse aproximativ după 1,5 ore de la administrarea unei doze de 8 mg. Pentru doze mai mari de 8 mg, creșterea expunerii sistemice la ondansetron în funcție de doză depășește creșterea proporțională; acest lucru poate reflecta o anumită reducere a efectului de metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic în cazul administrării orale de doze mai mari.

Perfuzia intravenoasă de 4 mg ondansetron timp de 5 minute are drept rezultat concentrații plasmatice maxime cu valori în jur de 65 ng/ml. După administrarea intramusculară de ondansetron, se ating concentrații plasmatice maxime cu valori în jur de 25 ng/ml în 10 minute de la administrare.

Biodisponibilitatea, după administrarea orală, este ușor crescută în prezența alimentelor, dar nu este influențată de substanțele antiacide.

O expunere sistemică echivalentă se obține după administrarea intramusculară și intravenoasă a ondansetronului.

Distribuire

Ondansetronul nu prezintă o legare în proporție mare de proteinele plasmatice (70-76%).

La adulți distribuția ondansetronului după administrarea orală, intramusculară și intravenoasă a dozelor este similară, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore și un volum de distribuție la starea de echilibru de aproximativ 140 l.

Metabolizare

Ondansetronul este eliminat din circulația sistemică preponderent prin metabolizare hepatică prin intermediul căilor enzimatic multiple. Absența enzimei CYP2D6 (polimorfism debrisochină) nu influențează farmacocinetica ondansetronului. Proprietățile farmacocinetice ale ondansetronului rămân neschimbate în cazul administrării de doze repetate. Studiile efectuate la voluntari vârstnici sănătoși au demonstrat o scădere ușoară în funcție de vârstă a eliminării ondansetronului și o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică al ondansetronului. Aceste date nu prezintă importanță clinică.

Eliminare

Ondansetronul este eliminat din circulația sistemică preponderent prin metabolizare hepatică prin intermediul căilor enzimatic multiple. Mai puțin de 5% din doza absorbită este excretată nemodificată în urină. La adulți distribuția ondansetronului după administrarea orală, intramusculară și intravenoasă a dozelor la adulți este similară, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore.

Grupe speciale de pacienți

În funcție de sex

Diferențe între sexe au fost demonstrate în ceea ce privește distribuția ondansetronului, femeile prezentând o viteză și un grad de absorbție mai mari după o doză administrată oral precum și eliminare sistemică și volum de distribuție reduse (ajustate în funcție de greutate).

Copii și adolescenți (vârsta de la 1 lună la 17 ani)

La pacienții copii cu vârsta între 1 și 4 luni (n = 19) care au fost supuși unor intervenții chirurgicale, eliminarea corectată în funcție de greutate a fost cu aproximativ 30% mai lentă decât la pacienții cu vârsta între 5 și 24 de luni (n = 22), dar comparabilă cu cea observată la pacienții cu vârsta între 3 și 12 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu vârsta între 1 și 4 luni a fost în medie de 6,7 ore comparativ cu 2,9 ore la pacienții din grupele de vârstă 5 - 24 luni și 3 - 12 ani. Diferențele parametrilor farmacocinetici la pacienții cu vârsta între 1 și 4 luni poate fi parțial explicată prin procentul mai mare al cantității totale de apă în corp la nou-născuți și sugari și un volum de distribuție mai mare al medicamentelor solubile în apă, cum este ondansetronul.

La pacienții copii cu vârsta între 3 și 12 ani care au fost supuși unor intervenții chirurgicale care nu erau urgente, cu anestezie generală, valorile absolute atât pentru eliminare, cât și pentru volumul de distribuție al ondansetronului au fost reduse, în comparație cu valorile observate la pacienții adulți. Ambii parametri au crescut liniar în funcție de greutate și la vârsta de 12 ani, valorile au fost apropiate

de cele observate la adulții tineri. Când valorile referitoare la eliminare și volumul de distribuție au fost corectate în funcție de greutatea corporală, valorile pentru acești parametri au fost similare la diferite grupe de vârstă. Utilizarea dozelor stabilite pe baza greutății compensează modificările asociate cu vârsta și este eficientă pentru normalizarea expunerii sistemice la pacienții copii.

Analiza farmacocinetică populațională a fost efectuată la 428 de subiecți (pacienți cu cancer, pacienți supuși unor intervenții chirurgicale și voluntari sănătoși), cu vârsta între 1 lună și 44 de ani, după administrarea intravenoasă de ondansetron. Pe baza acestei analize, expunerea sistemică (ASC) la ondansetron după administrarea orală sau IV la copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea observată la adulți, cu excepția sugarilor de 1 - 4 luni. Volumul a fost asociat cu vârsta și a fost mai mic în cazul adulților comparativ cu sugarii și copiii. Eliminarea a fost asociată cu greutatea și nu cu vârsta, cu excepția sugarilor de 1 - 4 luni. Este dificil de concluzionat dacă a existat o reducere suplimentară a eliminării asociată cu vârsta sugarilor, 1 - 4 luni, sau este pur și simplu o variabilitate inerentă dat fiind numărul mic de subiecți din această grupă de vârstă. Deoarece pacienților cu vârsta mai mică de 6 luni li se administrează doar o doză unică în indicația GVPO, este improbabil ca o eliminare scăzută să fie relevantă clinic.

Vârșnici

Studiile precoce de fază I efectuate la voluntari vârstnici sănătoși au demonstrat o scădere ușoară a eliminării, asociată cu vârsta și o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică al ondansetronului. Cu toate acestea, variabilitatea mare la nivelul subiecților a dus la o suprapunere considerabilă a parametrilor farmacocinetici la subiecții mai tineri (< 65 ani) și la subiecții în vârstă (≥ 65 ani) și nu s-au observat diferențe generale privind siguranța și eficacitatea între pacienții cu cancer mai tineri și cei vârstnici incluși în studiile clinice GVPC care să susțină o recomandare de utilizare de doze diferite la pacienții vârstnici.

Pe baza unor concentrații plasmatice ale ondansetronului și modelări expunere-răspuns mai recente, se anticipează un efect mai mare asupra QTcF la pacienții ≥ 75 ani comparativ cu adulții tineri. Informații specifice privind dozele sunt furnizate pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani și peste 75 ani pentru administrarea IV (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei 15-60 ml/min), după administrarea IV de ondansetron, atât eliminarea sistemică, cât și volumul de distribuție sunt reduse, ceea ce duce la o creștere ușoară, dar clinic ne semnificativă, a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare (5,4 ore). Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală severă care au necesitat hemodializă în mod regulat (tratament efectuat între ședințele de dializă) a arătat că farmacocinetica ondansetronului rămâne în esență nemodificată după administrarea intravenoasă.

Insuficiență hepatică

După administrarea orală, intravenoasă sau intramusculară de doze la pacienți cu insuficiență hepatică severă, eliminarea sistemică a ondansetronului este redusă considerabil, cu prelungirea timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare (15 până la 32 de ore) și o biodisponibilitate orală care se apropie de 100% din cauza metabolizării presistemice reduse.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu efectuat pe canale de ioni cardiace umane clonate a demonstrat că ondansetronul poate afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu hERG în concentrații relevante din punct de vedere clinic. În cadrul unui studiu la oameni voluntari s-a observat prelungirea dependentă de doză a intervalului QT. (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice - Prelungirea intervalului QT) În studiile embrion-fetale la șobolani și iepuri, animalelor gestante le-au fost administrate doze de ondansetron pe cale orală până la 15 mg/kg/zi și 30 mg/kg/zi, respectiv în perioada de organogeneză. Cu excepția unei ușoare scăderi a creșterii în greutate maternă la iepuri, nu au existat efecte semnificative ale ondansetronului asupra animalelor gestante sau asupra dezvoltării descendenților. La

doze de 15 mg/kg/zi la șobolani și de 30 mg/kg/zi la iepuri, doza maternă a fost de aproximativ 6 și 24 de ori mai mare decât doza orală maximă de 24 mg/zi recomandată la oameni, bazată pe suprafața corporală. Într-un studiu de toxicitate în dezvoltarea pre și post-natală, la șobolani, femelele gestante au primit doze orale de până la 15 mg/kg/zi din Ziua 17 a sarcinii până la Ziua 21 a nașterii puilor. Cu excepția unei ușoare scăderi a creșterii în greutate maternă, nu s-au înregistrat efecte asupra femelelor gestante sau asupra dezvoltării pre sau post-natale a puilor, inclusiv performanța reproductivă a generației împerecheate F1. La o doză de 15 mg/kg/zi la șobolani, doza maternă a fost de aproximativ 6 ori mai mare decât doza orală maximă de 24 mg/kg/zi recomandată la oameni, bazată pe suprafața corporală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric- monohidrat
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Zondaron soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat în aceeași seringă sau perfuzie cu orice alt medicament (vezi pct. 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare).

Acest medicament trebuie combinat doar cu acele soluții perfuzabile care sunt recomandate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiolă sigilată

3 ani

După deschiderea fiolei

După deschiderea fiolei, conținutul trebuie utilizat imediat. Medicamentul este destinat pentru o singură administrare intravenoasă sau intramusculară, iar soluția rămasă trebuie să fie eliminată imediat după utilizarea inițială.

După diluare pentru perfuzia intravenoasă:

În cazul diluării cu soluțiile recomandate la pct. 6.6 stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore, cu păstrare la 25°C și pentru 24 ore cu păstrare la frigider (2-8°C). Din punct de vedere microbiologic, soluțiile perfuzabile diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, timpii de păstrare în cursul utilizării și condițiile prealabile utilizării sunt de responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 ore la 2 - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare .
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este livrat în fiole din sticlă brună de tip I, cu marcaj punct colorat pentru deschiderea fiolei.

Doza cu volum de 2 ml este disponibilă în fiole cu capacitatea de 2 ml.

Doza cu volum de 4 ml este disponibilă în fiole cu capacitatea de 5 ml.

10 fiole a 2 ml sunt ambalate într-un blister din folie PVC; 1 sau 10 blistere într-o cutie din carton, împreună cu prospectul.

10 fiole a 4 ml sunt împachetate într-un blister din folie PVC; 1 sau 5 blistere într-o cutie din carton, împreună cu prospectul .

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă nu conține conservanți. Medicamentul este doar pentru o singură utilizare, și trebuie injectat sau diluat imediat după deschidere. Soluția rămasă neutilizată trebuie să fie eliminată.

Soluția injectabilă/perfuzabilă trebuie să fie inspectată vizual înainte de utilizare (de asemenea, după diluare). Trebuie să fie utilizate doar soluțiile limpezi și incolore, practic fără particule.

Compatibilitatea cu soluțiile cu administrare intravenoasă

În conformitate cu bunele practici farmaceutice, diluarea Zondaron în soluții pentru administrare intravenoasă trebuie efectuată la momentul administrării perfuziei, respectând condițiile aseptice.

Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie amestecat numai cu acele soluții perfuzabile recomandate:

- Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %),
- Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 3 mg/ml (0,3 %) și soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%),
- Soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %),
- Manitol 100 mg/ml (10 %) soluție perfuzabilă,
- Soluție perfuzabilă Ringer.

Stabilitatea Zondaron 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă după diluare cu soluțiile perfuzabile recomandate a fost demonstrată în concentrație de 0,32 mg/ml (de exemplu, 16 mg în 50 ml).

Medicamentul neutilizat sau reziduurile rămase trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

Studiile de compatibilitate au fost efectuate cu pungi de perfuzie din clorură de polivinil și seturi de administrare din clorură de polivinil. De asemenea se consideră că o stabilitate adecvată ar fi asigurată de pungile de perfuzie din polietilenă sau recipiente din sticlă de tipul I. S-a demonstrat că soluțiile de Zondaron diluat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau în soluție perfuzabilă de glucoză 5% sunt stabile în seringile din polipropilenă. Se consideră că Zondaron soluție injectabilă/perfuzabilă diluat cu alte soluții compatibile va fi stabil în seringi din polipropilenă.

Compatibilitatea cu alte medicamente: Zondaron poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă la 1 mg/oră, de exemplu, din pungă de perfuzie sau pompă de perfuzie cu seringă. Următoarele medicamente pot fi administrate prin intermediul setului de perfuzie în formă de Y pentru Zondaron, la concentrații ale ondansetronului de 16 - 160 micrograme/ml (de exemplu 8 mg/500 ml, respectiv 8 mg/50 ml);

Cisplatină: concentrații de până la 0,48 mg/ml (de exemplu, 240 mg în 500 ml), administrate de la una până la opt ore.

5-Fluorouracil: concentrații de până la 0,8 mg/ml (de exemplu, 2,4 g în 3 litri sau 400 mg în 500 ml) administrat la o rată de cel puțin 20 ml pe oră (500 ml la 24 de ore). Concentrațiile mai mari de 5-fluorouracil pot cauza precipitarea ondansetronului. Perfuzia cu 5-fluorouracil poate conține până la 0,045% clorură de magneziu pe lângă alți excipienți despre care s-a demonstrat că sunt compatibili.

Carboplatină: concentrații cuprinse în intervalul 0,18 mg/ml - 9.9 mg/ml (de exemplu, 90 mg în 500 ml până la 990 mg în 100 ml), administrat timp de zece minute până la o oră.

Etoposid: concentrații cuprinse în intervalul 0,14 mg/ml – 0,25 mg/ml (de exemplu, 72 mg în 500 ml până la 250 mg în 1 litru), administrate timp de 30 de minute până la o oră.

Ceftazidimă: doze cuprinse în intervalul 250 mg - 2000 mg reconstituite cu apă pentru preparate injectabile după recomandările producătorului (de exemplu., ceftazidimă 2.5 ml pentru 250 mg și 10 ml pentru 2 g) și administrate prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ cinci minute.

Ciclofosfamidă: doze cuprinse în intervalul 100 mg - 1 g, reconstituite cu apă pentru preparate injectabile, 100 mg ciclofosfamidă în 5 ml, după recomandările producătorului și administrate prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ cinci minute.

Doxorubicină: doze cuprinse în intervalul 10-100 mg reconstituite cu apă pentru preparate injectabile, 10 mg doxorubicină în 5 ml, după recomandările producătorului și administrate prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ cinci minute.

Dexametazonă: doza de dexametazonă fosfat de sodiu 20 mg poate fi administrată prin injecție lentă intravenoasă timp de 2-5 minute prin intermediul unui set de perfuzie în formă de Y care distribuie 8 sau 16 mg de ondansetron diluat în 50-100 ml de soluție perfuzabilă compatibilă timp de aproximativ 15 minute. Compatibilitatea dintre dexametazonă fosfat de sodiu și ondansetron a fost demonstrată susținând administrarea acestor medicamente prin același set de perfuzie ceea ce duce la concentrații cuprinse în intervalul 32 micrograme – 2,5 mg/ml pentru dexametazonă fosfat de sodiu și 8 micrograme – 1 mg/ml pentru ondansetron.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SOPHARMA AD
Str.Iliensko Shosse nr.16
Sofia 1220
Bulgaria

8 NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14413/2022/01-04

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Mai 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2022

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022