

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml soluție perfuzabilă
Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml soluție perfuzabilă
Un ml soluție perfuzabilă conține ondansetron 0,08 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Fiecare flacon a 50 ml conține ondansetron 4 mg.
Fiecare flacon a 100 ml conține ondansetron 8 mg.

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml soluție perfuzabilă
Un ml soluție perfuzabilă conține ondansetron 0,16 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Fiecare flacon a 50 ml conține ondansetron 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 3,57 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

pH: 3,3 - 4,0

Osmolaritate: 270 - 330 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

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

Ondansetron Kabi este, de asemenea, indicat pentru prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii (GVPO).

Copii și adolescenți:

Ondansetron Kabi este indicat pentru abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor induse 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

Pentru perfuzare intravenoasă.

Doze

Greață și vărsături induse de chimioterapie și de radioterapie (GVIC și GVIR).

Adulți

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

Chimioterapie și radioterapie cu potențial emetogen

La pacienții care urmează chimioterapie sau radioterapie cu potențial emetogen, ondansetron se poate administra intravenos sau pe cale orală.

Doza recomandată de ondansetron este de 8 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 15 minute, imediat înainte de tratament.

Pentru prevenirea emezei tardive sau prelungite după primele 24 de ore, se recomandă tratament cu administrare orală sau rectală.

Pentru administrarea orală sau rectală, vă rugăm să citiți Rezumatele caracteristicilor produsului pentru ondansetron sub formă de comprimate și, respectiv, supozitoare.

Chimioterapie cu potențial emetogen intens, de exemplu cisplatină administrată în doze mari

Ondansetron Kabi poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică cu doza de 8 mg în decurs de 15 minute, imediat înainte de administrarea chimioterapiei. Dozele mai mari de 8 mg și până la maximum 16 mg ondansetron trebuie perfuzate într-un interval de timp care să nu fie mai scurt de 15 minute. Nu trebuie administrată o doză unică mai mare de 16 mg, din cauza creșterii dependente de doză a riscului de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Pentru abordarea terapeutică a chimioterapiei cu potențial emetogen intens, o doză de 8 mg poate fi administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de 15 minute, imediat înaintea administrării chimioterapiei, urmată de administrarea intravenoasă a două doze suplimentare a câte 8 mg, la interval de 4 ore sau de perfuzarea continuă a dozei de 1 mg/oră, timp de până la 24 de ore.

Eficacitatea Ondansetron Kabi în chimioterapia cu potențial emetogen intens poate fi sporită prin administrarea intravenoasă a unei doze unice de fosfat sodic de dexametazonă 20 mg, înainte de chimioterapie.

Pentru prevenirea emezei tardive sau prelungite după primele 24 de ore, se recomandă tratament cu administrare orală sau rectală.

Pentru administrarea orală sau rectală, vă rugăm să citiți Rezumatele caracteristicilor produsului pentru ondansetron sub formă de comprimate și, respectiv, supozitoare.

Copii și adolescenți

GVIC la copii cu vârsta ≥ 6 luni și adolescenți:

Doza pentru GVIC poate fi calculată în funcție de suprafața corporală (SC) sau de greutate – a se vedea mai jos. În studiile clinice la copii și adolescenți, ondansetron a fost diluat în 25-50 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau altă soluție perfuzabilă compatibilă și administrat în perfuzie intravenoasă în decurs de nu mai puțin de 15 minute. Deoarece acest medicament este furnizat sub formă diluată, gata de utilizare, nu este necesară diluarea suplimentară.

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

Ondansetron Kabi trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, în decurs de nu mai puțin de 15 minute.

Nu există date din studii clinice controlate la copii privind utilizarea ondansetronului pentru prevenirea greței și vărsăturilor tardive sau prelungite induse de chimioterapie.

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 SC:

Ondansetron Kabi trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie, intravenos, în doză unică de 5 mg/m². Doza 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. Vezi Tabelul 1 de mai jos.

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

Tabelul 1: Stabilirea dozelor în funcție de SC pentru greață și vărsături induse de chimioterapie – copii cu vârsta ≥ 6 luni și adolescenți^a

SC	Ziua 1 ^{b,c}	Zilele 2 - 6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sub formă de sirop după 12 ore	2 mg sub formă de sirop, la interval de 12 ore
$\geq 0,6$ m ² până la $\leq 1,2$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sub formă de sirop sau comprimate după 12 ore	4 mg sub formă de sirop sau comprimate, la interval de 12 ore
> 1,2 m ²	5 mg/m ² sau 8 mg i.v. plus 8 mg sub formă de sirop sau comprimate după 12 ore	8 mg sub formă de sirop sau comprimate, la interval de 12 ore

a Este posibil ca nu toate formele farmaceutice să fie disponibile.

b Doza administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

c Doza totală administrată într-un interval de 24 de ore (administrată în prize) 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 (vezi pct. 4.4).

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

Pot fi administrate intravenos alte două doze, la interval de 4 ore. Doza totală într-un interval de 24 de ore (administrată în prize) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Administrarea orală a dozelor poate fi inițiată după 12 ore și poate continua până la 5 zile. Vezi Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Stabilirea dozelor în funcție de greutatea corporală pentru greață și vărsături induse de chimioterapie – copii cu vârsta ≥ 6 luni și adolescenți^a

Greutatea	Ziua 1 ^{b,c}	Zilele 2 - 6 ^c
≤ 10 kg	Până la 3 doze a 0,15 mg/kg i.v. la fiecare 4 ore	2 mg sub formă de sirop la interval de 12 ore
> 10 kg	Până la 3 doze a 0,15 mg/kg i.v. la fiecare 4 ore	4 mg sub formă de sirop sau comprimate la interval de 12 ore

a Este posibil ca nu toate formele farmaceutice să fie disponibile.

b Doza administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

c Doza totală administrată într-un interval de 24 de ore (administrată în prize) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Pacienți vârstnici:

Toate dozele administrare intravenos trebuie perfuzate în decurs de nu mai puțin de 15 minute. La pacienții cu vârsta de 65 până la 74 de ani, poate fi urmată schema terapeutică recomandată la adulți.

La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, doza inițială de Ondansetron Kabi administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

Doza inițială de 8 mg poate fi urmată de alte două doze suplimentare a câte 8 mg, administrate intravenos la intervale de timp care să nu fie mai mici de 4 ore.

Grupe speciale de pacienți

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 pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. La acești pacienți, nu trebuie să se depășească o doză zilnică totală de 8 mg.

Pacienți cu metabolizare lentă a sparteinei/debrisochinei:

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ondansetronului nu se modifică la pacienții 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.

Greață și vărsături postoperatorii (GVPO)

Adulți:

Prevenirea GVPO

Pentru prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii, doza recomandată de Ondansetron Kabi este de 4 mg în doză unică, administrată la inducerea anesteziei.

Tratamentul GVPO deja instalate

Pentru tratamentul GVPO deja instalate este recomandată o doză unică de 4 mg.

Copii și adolescenți:

Greață și vărsături postoperatorii la copii cu vârsta ≥ 1 lună și adolescenți

Pentru prevenirea GVPO la pacienții copii și adolescenți supuși unei intervenții chirurgicale sub anestezie generală, o doză unică de Ondansetron Kabi poate fi administrată înainte, în timpul sau după inducerea anesteziei, doza administrată fiind de 0,1 mg/kg până la o doză maximă de 4 mg.

Pentru tratamentul GVPO la pacienții copii și adolescenți, după o intervenție chirurgicală efectuată sub anestezie generală, o doză unică de Ondansetron Kabi poate fi administrată după intervenția chirurgicală, doza administrată fiind de 0,1 mg/kg până la o doză maximă de 4 mg.

Nu există date privind utilizarea ondansetronului în tratamentul vărsăturilor postoperatorii la copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Pacienții vârstnici

Experiența este limitată în ceea ce privește utilizarea Ondansetron Kabi pentru prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii (GVPO) la persoanele vârstnice, totuși ondansetronul este bine tolerat de către pacienții de peste 65 de ani tratați cu chimioterapie.

Grupe speciale de pacienți

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 pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. La acești pacienți, nu trebuie să se depășească o doză zilnică totală de 8 mg (cu administrare orală sau parenterală).

Pacienți cu metabolizare lentă a sparteinei/debrisochinei

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ondansetronului nu se modifică la pacienții 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

Administrare intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ondansetron sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare concomitentă cu apomorfina (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienții care au manifestat hipersensibilitate la alți antagoniști selectivi ai receptorilor 5HT₃.

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

Ondansetronul prelungește intervalul QT în funcție de doză (vezi pct. 5.1). De asemenea, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de torsadă a vârfulilor la pacienți care utilizează ondansetron. Trebuie evitată administrarea de ondansetron la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit. Ondansetronul trebuie administrat cu precauție la pacienții diagnosticați cu sindromul de interval QT prelungit sau care pot dezvolta o prelungire a intervalului QTc, inclusiv pacienții cu dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau pacienții care utilizează medicamente care duc la prelungirea intervalului QT sau produc dezechilibre electrolitice.

Au fost raportate cazuri de ischemie miocardică la pacienți tratați cu ondansetron. La unii pacienți, în special în cazul administrării intravenoase, simptomele au apărut imediat după administrarea ondansetronului. Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele ischemiei miocardice.

Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea ondansetronului.

Au existat raportări după punerea pe piață referitoare la pacienți cu sindrom serotoninergic (incluzând status mental modificat, distonie neurovegetativă și tulburări neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotonergice [incluzând inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)]. 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 colon, pacienții cu simptome de ocluzie intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare.

La pacienții cu adenotonsilectomie, prevenirea greței și vărsăturilor cu ondansetron poate masca

hemoragiile oculte. Prin urmare, acești pacienți trebuie urmăriți cu atenție după administrarea de ondansetron.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 357 mg per flaconul a 100 ml, echivalent cu 17,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 178,5 mg per flaconul a 50 ml, echivalent cu 8,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți:

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

GVIC

Atunci când doza se calculează pe baza raportului mg/kg și se administrează în trei prize 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 comparativă a acestor două scheme terapeutice diferite nu a fost investigată în studii clinice. Compararea între studiile clinice existente indică o eficacitate similară, pentru ambele scheme terapeutice (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există dovezi că ondansetronul induce sau inhibă metabolizarea altor medicamente care sunt administrate de obicei concomitent. 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 producă 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 determina prelungirea suplimentară a intervalului QT. Utilizarea concomitentă a ondansetronului cu medicamente cardiotoxice (de exemplu, antracicline (precum doxorubicină, daunorubicină sau trastuzumab), antibiotice (precum eritromicină), antifungice (precum ketoconazol), antiaritmice (precum amiodaronă) și beta-blocante (precum atenolol sau timolol) poate crește riscul de aritmii (vezi pct. 4.4).

Au existat raportări 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 serotoninergice (inclusiv ISRS și IRSN) (vezi pct. 4.4).

Apomorfina

Pe baza rapoartelor privind hipotensiunea arterială marcată și pierderea conștienței, atunci când ondansetronul a fost administrat concomitent cu clorhidratul 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 al ondansetronului 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 cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă.

Sarcina

Pe baza experienței umane din studiile epidemiologice, ondansetronul 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 gravide, administrarea de ondansetron în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu un risc crescut de fisuri orale (3 cazuri suplimentare la 10000 de femei tratate; risc relativ ajustat 1,24 (95% ÎI 1,03 - 1,48)).

Studiile epidemiologice disponibile asupra malformațiilor cardiace arată rezultate contradictorii. Studiile la animale nu indică direct sau indirect efecte nocive în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Ondansetron nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Testele au demonstrat că ondansetronul trece în lapte la mamifere. Ca urmare, se recomandă ca femeile tratate cu ondansetron să nu alăpteze.

Fertilitatea

Nu există informații privind efectele ondansetronului asupra fertilității la om.

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

Ondansetron Kabi nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă 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

Evenimentele 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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost determinate în general pe baza datelor din studiile clinice. A fost luată în considerare 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, în funcție de indicație și formă farmaceutică. Profilurile reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulți.

<u>Foarte frecvente</u> ≥1/10	<u>Frecvente</u> ≥1/100 și <1/10	<u>Mai puțin frecvente</u> ≥1/1000 și <1/100	<u>Rare</u> ≥1/10000 și <1/1000	<u>Foarte rare</u> <1/10000	<u>Cu frecvență necunoscută</u>
Tulburări ale sistemului imunitar					
			Reacții de hipersensibilitate imEDIATE, uneori severe, inclusiv anafilaxie ¹		
Tulburări ale sistemului nervos					
Cefalee		Convulsii, tulburări de mișcare (inclusiv reacții extrapiramidale precum reacții distonice, criza oculogiră și dischinezie) ²	Amețeală în cazul administrării i.v. rapide		
Tulburări oculare					
			Tulburări tranzitorii de vedere (de exemplu, vedere încețoșată) preponderent în cazul administrării i.v.	Orbire tranzitorie, preponderent în cazul administrării intravenoase ³	
Tulburări cardiace					
		Aritmii, durere toracică cu sau fără denivelare a segmentului ST, bradicardie	Prelungirea intervalului QTc (inclusiv torsada vârfurilor)		Ischemie miocardică (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare					
	Senzație de căldură sau eritem facial tranzitoriu	Hipotensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
		Sughit			
Tulburări gastro-intestinale					
	Constipație				
Tulburări hepatobiliare					
		Creșteri asimptomatice ale valorilor testelor funcției hepatice ⁴			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
				Erupții cutanate toxice (inclusiv necroliză epidermică toxică)	

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
	Reacții localizate la nivelul locului administrării i.v. – în special prin administrare repetată				

1. Anafilaxia poate pune viața în pericol. Reacțiile de hipersensibilitate au fost, de asemenea, observate la pacienți care au prezentat aceste simptome la administrarea altor antagoniști selectivi ai receptorilor 5HT₃.
2. Observate fără dovezi definitorii ale unor sechele clinice persistente.
3. Majoritatea cazurilor de orbire raportate au fost soluționate în decurs de 20 de minute. Cei mai mulți pacienți au fost tratați cu medicamente chimioterapice care includeau cisplatină. Unele cazuri de orbire tranzitorie au fost raportate ca fiind de etiologie corticală.
4. 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
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 un episod vasovagal cu bloc AV de gradul II tranzitoriu.

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

Copii și adolescenți

Au fost raportat cazuri la copii și adolescenți compatibile cu sindromul serotoninergic, după administrarea orală inadecvată a unor doze de ondansetron mai mari decât cele recomandate (estimând ingerarea a peste 4 mg/kg), la sugari și copii cu vârsta între 12 luni și 2 ani.

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 și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5HT₃), codul ATC: A04AA01.

Mecanismul 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.

Medicamentele chimioterapice 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 induse de chimioterapia citotoxică și radioterapie este determinat probabil de antagonismul 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 medicamente citotoxice.

Ondansetronul nu modifică prolactinemia.

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

Prelungirea intervalului QT

Efectul ondansetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu încrucișat, 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 în perfuzie intravenoasă, 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 nicio 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

GVIC

Eficacitatea ondansetronului în controlul emezei și al greței induse de chimioterapia antineoplazică 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 + ondansetron 4 mg oral după 8 - 12 ore sau ondansetron 0,45 mg/kg intravenos + 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% (cu doza de ondansetron de 5 mg/m² administrată intravenos + doza de 4 mg administrată oral) și de 41% (în cazul administrării dozei de 0,45 mg/kg intravenos + 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 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 o doză de dexametazonă de 2 - 4 mg administrată oral, în zilele de chimioterapie.

Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat doza de ondansetron 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 copii cu vârsta < 12 ani și de 8 mg pentru adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani (număr total de copii și adolescenți n = 28). S-a obținut controlul complet al emezei la 42% dintre pacienți.

GVPO

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). Pacienții 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 pacienților 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 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 fie în grupul cu administrare intravenoasă de doze unice de ondansetron (0,1 mg/kg pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea de cel mult 40 kg, 4 mg pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea peste 40 kg; număr de pacienți = 735), fie în grupul 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 eficient decât placebo în prevenirea greței și vărsăturilor. Rezultatele acestor studii sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Prevenirea și tratamentul GVPO la copii și adolescenți – răspunsul la tratament timp de 24 de ore

Studiu	Criteriul principal de evaluare	Ondansetron %	Placebo %	Valoarea p
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 emeză	60	47	0,004

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale ondansetronului rămân nemodificate la administrarea repetată. Nu a fost stabilită o corelare directă între concentrația plasmatică și efectul antiemetic.

Absorbție

Perfuzarea intravenoasă a 4 mg ondansetron timp de 5 minute are drept rezultat concentrații plasmatică maxime cu valori în jur de 65 ng/ml.

Distribuție

Distribuția ondansetronului după administrarea orală, intramusculară (i.m.) și intravenoasă (i.v.) a dozelor este similară, cu un volum de distribuție la starea de echilibru de aproximativ 140 l. Expunerea sistemică echivalentă este atinsă după administrarea i.m. și i.v. a ondansetronului. Ondansetronul nu prezintă o legare în proporție mare de proteinele plasmatică (70 - 76%).

Metabolizare

Ondansetronul este eliminat din circulația sistemică preponderent prin metabolizare hepatică, prin intermediul căilor enzimatică multiple. Absența enzimei CYP2D6 (polimorfism pentru debrisochină) nu influențează farmacocinetica ondansetronului.

Eliminare

Mai puțin de 5% din doza absorbită este excretată nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

Grupe speciale de pacienți

Diferențe în funcție de sex

Diferențe în funcție de sex 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 (cu vârsta de la 1 lună până 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 electivă, 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 neoplasm, 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 i.v. la copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea observată la adulți, cu excepția sugarii cu vârsta 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 sugarii cu vârsta de 1-4 luni. Este dificil de concluzionat dacă a existat o reducere suplimentară a eliminării asociată cu vârsta la sugari cu vârsta de 1-4 luni sau este pur și simplu o variabilitate inerentă dat fiind numărul mic de indivizi 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.

Pacienți vârstnici

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 indivizilor a dus la o suprapunere considerabilă a parametrilor farmacocinetici la subiecții tineri (< 65 ani) și la subiecții vârstnici (≥ 65 ani) și nu s-au observat diferențe generale privind siguranța și eficacitatea între pacienții cu neoplasm 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 i.v. (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei 15-60 ml/min), după administrarea i.v. de ondansetron, atât eliminarea sistemică, cât și volumul de distribuție sunt reduse, ceea ce duce la o creștere ușoară, dar clinic nesemnificativă, 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 (studiu efectuat între ședințele de dializă) a arătat că farmacocinetica ondansetronului rămâne în esență nemodificată după administrarea i.v..

Insuficiență hepatică

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).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat un risc special la om pe baza studiilor convenționale de toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen.

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 efectuat la om, la persoane înrolate în mod voluntar, s-a observat prelungirea dependentă de doză a intervalului QT (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice - Prelungirea intervalului QT).

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat indicii de efect nociv pentru făt, atunci când ondansetronul a fost administrat în timpul organogenezei la o doză de aproximativ 6 și 24 de ori mai mare decât doza maximă cu administrare orală recomandată la om de 24 mg/zi, pe baza suprafeței corporale.

În studiile embrio-fetale efectuate la șobolani și iepuri, animalelor gestante le-au fost administrate doze de ondansetron pe cale orală de până la 15 mg/kg/zi și, respectiv 30 mg/kg/zi, în perioada de organogeneză. Cu excepția unei ușoare reduceri a creșterii în greutate a femelelor de iepure gestante, nu au existat efecte semnificative ale ondansetronului asupra animalelor gestante sau asupra dezvoltării puilor. 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 maximă cu administrare orală de 24 mg/zi recomandată la oameni, bazată pe suprafața corporală.

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre și postnatale, efectuat la șobolani, la femelele gestante s-au administrat oral doze de până la 15 mg/kg/zi din ziua 17 a sarcinii până la ziua 21 a puilor. Cu excepția unei ușoare reduceri a creșterii în greutate maternă, nu s-au înregistrat efecte asupra femelelor gestante sau asupra dezvoltării pre sau postnatale a puilor, inclusiv performanța reproductivă la împerechere a generației F1. La o doză de 15 mg/kg/zi la șobolani, doza maternă a fost de aproximativ 6 ori mai mare decât doza maximă cu administrare orală de 24 mg/kg/zi recomandată la oameni, bazată pe suprafața corporală.

Ondansetronul și metaboliții săi se excretă în laptele matern al femelelor de șobolan, raportul lapte/plasmă a fost 5,2:1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Ondansetron Kabi forma injectabilă poate fi amestecat doar cu soluțiile perfuzabile recomandate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise:

30 de luni

După prima deschidere:

Acest medicament trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

A se păstra flacoanele în ambalajul secundar din carton pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEJD închise cu dop prevăzut cu disc din cauciuc care permite inserția acului.

Fiecare flacon conține:

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 50 ml, 100 ml

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Mărimi de ambalaj:

Ondansetron Kabi 0,08 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Ondansetron Kabi 0,16 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

Orice cantitate de medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate doar soluțiile limpezi și incolore, practic lipsite de particule vizibile.

Compatibilitatea cu alte medicamente: următoarele medicamente pot fi administrate concomitent cu Ondansetron Kabi prin intermediul setului de perfuzie în formă de Y utilizat pentru ondansetron. În general, compatibilitatea a fost demonstrată timp de până la 1 oră, cu toate acestea, trebuie luate în considerare recomandările fabricanților medicamentelor utilizate concomitent.

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

5-fluorouracil: concentrații de până la 0,8 mg/ml (400 mg în 500 ml), cu administrare la o viteză de cel puțin 20 ml pe oră (500 ml în 24 de ore). Concentrațiile mai mari de 5-fluorouracil pot cauza precipitarea ondansetronului. Perfuzia cu 5-fluorouracil poate conține până la 0,045% m/v clorură de magneziu suplimentar altor excipienți pentru care s-a demonstrat compatibilitatea.

Carboplatină: concentrații de până la 10 mg/ml (de exemplu, 1000 mg în 100 ml).

Etopozidă: concentrații de până la 0,25 mg/ml (de exemplu, 250 mg într-un litru).

Ceftazidimă: compatibilitatea a fost demonstrată pentru 2000 mg, cu reconstituire cu 20 ml clorură de sodiu 0,9% (100 mg/ml) și 2000 mg cu reconstituire cu 10 ml apă pentru preparate injectabile (200 mg/ml).

Ciclofosfamidă: compatibilitatea a fost demonstrată pentru 1000 mg, cu reconstituire cu 50 ml clorură de sodiu 0,9% (20 mg/ml).

Doxorubicină: concentrații de până la 2 mg/ml (de exemplu, 100 mg în 50 ml).

Dexametazonă: compatibilitatea între fosfatul sodic de dexametazonă în concentrații de până la 4 mg/ml și ondansetron a fost demonstrată susținând administrarea acestor medicamente prin intermediul aceluiași set de perfuzare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14999/2023/01-08
15000/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023