

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține clorhidrat de ondansetron dihidrat echivalent cu 2 mg ondansetron.

Fiecare fiolă cu 2 ml soluție conține clorhidrat de ondansetron dihidrat echivalent cu 4 mg ondansetron.

Fiecare fiolă cu 4 ml soluție conține clorhidrat de ondansetron dihidrat echivalent cu 8 mg ondansetron.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 3,52 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/perfuzie).

Soluție injectabilă limpede, incoloră, fără particule vizibile.

Osmolalitate 270-310 mOsmol/kg

pH-ul soluției 3.0-4.0

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### *Adulți*

Ondansetron este indicat pentru abordarea terapeutică a greaței și vărsăturilor induse de chimioterapia citotoxică și radioterapie, precum și pentru a preveni și trata greața și vărsăturile postoperatorii.

##### *Copii și adolescenți*

**La copiii cu vârsta peste 6 luni și adolescenți**, ondansetron este indicat pentru abordarea terapeutică a greaței și vărsăturilor induse de chimioterapie.

**La copiii cu vârsta peste 1 lună și adolescenți**, ondansetron este indicat pentru a preveni și trata greața și vărsăturile postoperatorii.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Potențialul emetogen al tratamentului cu citostatice sau al radioterapiei variază în funcție doză și schema terapeutică. Alegerea schemei de dozare trebuie efectuată în funcție de severitatea efectelor emetogene.

Ondansetron este, de asemenea, disponibil pentru administrare orală și permite ajustarea individuală a dozei. Pentru administrare orală, consultați informațiile relevante despre medicament.

## **Adulți**

### Grețuri și vărsături induse de chimioterapie și radioterapie

Doza recomandată este de 8 mg ondansetron administrată intravenos (i.v.) sau intramuscular (i.m.) imediat înainte de chimioterapie sau radioterapie.

În cazul chimioterapiei cu efect emetogen marcat, o doză inițială maximă de 16 mg poate fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de cel puțin 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).

Eficacitatea ondansetronului în chimioterapia intens emetogenă poate fi crescută prin administrarea suplimentară a unei doze unice de 20 mg fosfat de sodiu dexametazonă, înainte de chimioterapie.

Dozele mai mari de 8 mg administrate intravenos și până la o doză maximă de 16 mg trebuie diluate în 50-100 ml de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau altă soluție compatibilă pentru perfuzie (vezi pct. 6.6) și trebuie perfuzate timp de cel puțin 15 minute.

Dozele de ondansetron de 8 mg sau mai puțin nu trebuie diluate și pot fi administrate lent sub formă de injecție intramusculară sau perfuzie intravenoasă timp de cel puțin 30 de secunde.

Doza inițială de ondansetron poate fi urmată de două doze suplimentare de 8 mg administrate intravenos sau intramuscular la un interval de 2 până la 4 ore sau prin perfuzie continuă de 1 mg/oră timp de până la 24 de ore.

Pentru prevenirea emezei tardive sau prelungite după primele 24 de ore, se recomandă tratamentul oral cu ondansetron.

Doza zilnică maximă totală într-un interval de 24 ore pentru adulți este de 32 mg.

### Grețuri și vărsături post-operatorii

Pentru a preveni grețurile și vărsăturile postoperatorii, doza recomandată este de 4 mg ondansetron ca doză unică administrată prin injecție intramusculară sau intravenoasă lentă la inducerea anesteziei. Pentru a trata grețurile și vărsăturile postoperatorii existente, se recomandă o doză unică de 4 mg administrată prin injecție intramusculară sau intravenoasă lentă.

## **Copii și adolescenți**

### Grețuri și vărsături induse de chimioterapie la copii și adolescenți de la 6 luni la 17 ani

Doza poate fi calculată în funcție de suprafața corporală sau de greutate. În studiile clinice la copii și adolescenți, ondansetron a fost administrat prin perfuzie intravenoasă, diluat în 25 până la 50 ml de clorură de sodiu sau altă soluție perfuzabilă compatibilă (vezi pct. 6.6). Infuzia trebuie să dureze cel puțin de 15 minute.

### Stabilirea dozelor în funcție de suprafața corporală

Ondansetron trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie ca doză unică intravenoasă de 5 mg/m<sup>2</sup>. Doza unică administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg. Administrarea orală poate începe după 12 ore și poate fi continuată până la 5 zile (vezi Tabelul 1). Nu trebuie depășită doza recomandată pentru adulți.

**Tabelul 1 Stabilirea dozelor în funcție de suprafața corporală la copii și adolescenți de la 6 luni la 17 ani**

Suprafața corporală	Ziua 1	Zilele 2-6
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. și 2 mg oral* după 12 ore	2 mg oral* la interval de 12 ore
≥ 0,6 m <sup>2</sup> până la ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. și 4 mg oral* după 12 ore	4 mg oral* la interval de 12 ore
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. sau 8 mg i.v. și 8 mg oral* după 12 ore	8 mg oral* la interval de 12 ore

\* Trebuie administrată o formulare orală disponibilă adecvată (de exemplu, sirop, soluție orală, comprimate).

#### Stabilirea dozelor în funcție de greutatea corporală

Ondansetron trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie sub formă de doză intravenoasă unică de 0,15 mg/kg. Doza unică administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg. În ziua 1, pot fi administrate alte două doze intravenoase la intervale de 4 ore. Administrarea orală poate începe 12 ore mai târziu și poate fi continuată până la 5 zile (vezi Tabelul 2). Doza pentru adulți nu trebuie depășită.

**Tabelul 2 Stabilirea dozelor în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți de la 6 luni la 17 ani**

Greutate corporală	Ziua 1	Zilele 2-6
≤ 10 kg	Până la 3 doze de 0.15 mg/kg i.v. la interval de 4 ore	2 mg oral* la interval de 12 ore
> 10 kg	Până la 3 doze de 0.15 mg/kg i.v. la interval de 4 ore	4 mg oral* la interval de 12 ore

\* Trebuie administrată o formulare orală disponibilă adecvată (de exemplu, sirop, soluție orală, comprimate).

#### Greață și vărsături postoperatorii la copii și adolescenți de la 1 lună la 17 ani

Pentru a preveni greața și vărsăturile postoperatorii la copii și adolescenți supuși unei intervenții chirurgicale efectuate sub anestezie generală, se poate administra 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) fie înainte, la sau după inducerea anesteziei sau după intervenția chirurgicală. Pentru a trata greața și vărsăturile postoperatorii existente la copii și adolescenți, se recomandă doza de 0,1 mg/kg (până la maxim 4 mg) de ondansetron, administrată lent intravenos.

#### **Vârstnici ≥65 ani**

##### Greață și vărsături induse de chimioterapie și radioterapie

La pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, toate dozele administrate intravenos trebuie diluate și perfuzate timp de 15 minute. Dacă este necesară administrarea repetată, acestea trebuie administrate la un interval de cel puțin 4 ore.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, doza inițială de 8 mg sau 16 mg poate fi administrată sub formă de perfuzie timp de 15 minute. Aceasta poate fi urmată de alte două doze de 8 mg, perfuzate în decurs de 15 minute și administrate la un interval de cel puțin 4 ore.

La pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste, doza inițială de ondansetron, administrată sub formă de perfuzie timp de 15 minute, nu trebuie să depășească 8 mg. Aceasta poate fi urmată de alte două doze

intravenoase de 8 mg, perfuzate în decurs de 15 minute și administrate la interval cel puțin 4 ore (vezi pct. 5.2).

### Greată și vărsături post-operatorii

Există experiență limitată în administrarea ondansetronului în prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii la vârstnici. Cu toate acestea, ondansetronul este bine tolerat de pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

### **Pacienți cu insuficiență hepatică**

Eliminarea ondansetronului este semnificativ redusă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prelungit semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. La acești pacienți nu trebuie depășită o doză zilnică totală de 8 mg.

### **Pacienți cu insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei, a frecvenței administrării sau a căii de administrare.

### **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.

### Compatibilitatea cu alte medicamente

Ondansetron poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă (1 mg/oră). Cu toate că ondansetronul nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași perfuzie, următoarele medicamente pot fi administrate prin intermediul setului de perfuzie în formă de Y pentru ondansetron, la concentrații ale ondansetronului de 16 până la 160 micrograme/ml (de exemplu, 8 mg/500 ml și respectiv 8 mg/50 ml).

- **Cisplatină:** Concentrațiile de până la maxim 0,48 mg/ml (de exemplu 240 mg în 500 ml) pot fi administrate timp de la 1 până la 8 ore.
- **5 Fluorouracil:** concentrații de până la maximum 0,8 mg/ml (de exemplu, 2,4g în 3 litri sau 400 mg în 500 ml) administrate cu o viteză de cel puțin 20 ml/oră (500 ml/24 ore). Concentrații mai mari de 5-fluorouracil pot determina precipitarea ondansetronului. Infuzia cu 5-fluorouracil poate conține până la 0,045% clorură de magneziu pe lângă alți excipienți dovediți că sunt compatibili.
- **Carboplatină:** concentrații cuprinse între 0,18 mg/ml și 9,9 mg/ml (de exemplu, 90 mg în 500 ml până la 990 mg în 100 ml), administrate în interval de 10 minute până la o oră.
- **Etopozid:** Concentrații în intervalul 0,144 mg/ml până la 0,25 mg/ml (de exemplu, 72 mg în 500 ml până la 250 mg în 1000 ml), administrate timp de 30 minute până la o oră.
- **Ceftazidimă:** doze cuprinse între 250 mg și 2000 mg reconstituite cu apă pentru preparate injectabile conform recomandărilor producătorului (de exemplu, 2,5 ml pentru 250 mg și 10 ml pentru 2 g ceftazidimă) și administrate sub formă de injecție intravenoasă în bolus, timp de aproximativ 5 minute.
- **Ciclofosfamidă:** Doze cuprinse între 100 mg și 1 g, reconstituite cu apă pentru preparate injectabile (5 ml per 100 mg ciclofosfamidă), conform recomandărilor producătorului și administrată prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ 5 minute.
- **Doxorubicină:** Doze în intervalul 10-100 mg reconstituit cu apă pentru preparate injectabile (5 ml pe 10 mg doxorubicină), conform recomandărilor producătorului și administrat prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ 5 minute.
- **Dexametazonă fosfat de sodiu:** Dexametazonă fosfat de sodiu 20 mg poate fi administrat intravenos lent timp de 2-5 minute prin setului de perfuzie în formă de Y care administrează 8 mg sau 16 mg de ondansetron diluat în 50-100 ml de soluție perfuzabilă compatibilă într-un interval de aproximativ 15 minute. S-a demonstrat compatibilitatea dintre dexametazonă fosfat de sodiu și ondansetron care permite administrarea acestor medicamente prin același set de administrare rezultând concentrații în linie de 32 micrograme/ml până la 2,5 mg/ml pentru dexametazonă fosfat de sodiu și de 8 micrograme/ml până la 1 mg/ml pentru ondansetron.

## Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă sau intramusculară.

Ondansetron Kalceks poate fi administrat sub formă de injecție intravenoasă lentă sau perfuzie intravenoasă lentă sau injecție intramusculară.

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

S-au raportat cazuri de hipotensiune arterială severă și pierderea cunoștinței atunci când ondansetron a fost administrat concomitent cu clorhidratul de apomorfina.

Administrarea concomitentă cu apomorfina este contraindicată (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienții care au prezentat hipersensibilitate la alți antagoniști selectivi ai receptorilor 5HT<sub>3</sub>.

Dacă apar tulburări respiratorii, acestea trebuie tratate simptomatic și atent monitorizate de personalul medical, deoarece pot fi un semn al unor reacții de hipersensibilitate.

Ondansetronul prelungeste intervalul QT în funcție de doză (vezi pct. 5.1). În plus, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de *torsadă a vârfulor* la pacienții cărora li s-a administrat ondansetron. Ondansetronul trebuie evitat la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital. Ondansetronul trebuie administrat cu precauție pacienților diagnosticați cu sau pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv pacienților cu dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau pacienților care utilizează medicamente care duc la prelungirea intervalului QT sau produc dezechilibre electrolitice.

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

Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea ondansetronului. Prin urmare, trebuie acordată atenție atunci când se administrează ondansetron pacienților cu aritmii sau tulburări de conducere cardiacă, precum și pacienților cărora li se administrează medicamente antiaritmice sau beta-blocante și pacienților cu dezechilibru electrolitic semnificativ.

A fost raportată apariția sindromului serotoninergic după administrarea în asociere a ondansetronului cu alte medicamente serotoninergice (vezi pct. 4.5). Dacă tratamentul în asociere a ondansetronului cu alte medicamente serotoninergice este justificat clinic, se recomandă ținerea sub observație a pacientului.

Deoarece ondansetronul poate crește durata tranzitului prin intestinul gros, se recomandă prudență la pacienții cu motilitate intestinală afectată (sau obstrucție intestinală). Funcția intestinală a acestor pacienți trebuie monitorizată cu atenție.

La pacienții cu intervenție chirurgicală adenotonsilară, administrarea de ondansetron pentru a preveni greața și vărsăturile poate masca hemoragiile oculute. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție după administrarea de ondansetron.

#### *Copii și adolescenți*

Pacienții copii și adolescenți cărora li se administrează ondansetron concomitent cu agenți chimioterapeutice hepatotoxice trebuie monitorizați îndeaproape pentru afectarea funcției hepatice.

### *Excipienți*

Acest medicament conține 3,52 mg sodiu per ml soluție, echivalent cu 0,18% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu există dovezi că ondansetronul induce sau inhibă metabolismul altor medicamente administrate de obicei concomitent cu acesta. Studiile specifice au arătat că nu există interacțiuni atunci când ondansetronul este administrat cu alcool etilic, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfină, lidocaină, tiopental sau propofol.

Ondansetronul este metabolizat de mai multe enzime hepatice ale citocromului P450 (CYP3A4, CYP2D6 și CYP1A2). Deoarece un număr mare de enzime hepatice sunt implicate în degradarea ondansetronului, riscul interacțiunilor metabolice competitive este scăzut și inhibarea enzimei sau activitatea redusă a sistemelor enzimatică (de exemplu, deficiența genetică de CYP2D6) este compensată de alte sisteme enzimatică implicate; ca urmare, chiar și în aceste cazuri, clearance-ul general al ondansetronului este aproapenemodificat.

Se recomandă prudență atunci când ondansetronul este administrat concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau duc la dezechilibre electrolitice. Administrarea ondansetronului cu medicamente care prelungesc intervalul QT poate prelungi și mai mult intervalul QT. Administrarea concomitentă a ondansetronului cu medicamente cardiotoxice (de exemplu antracicline (cum sunt doxorubicina, daunorubicinasau trastuzumab), antibiotice (cum este eritromicina), antifungice (cum este ketoconazolul), antiaritmice (cum sunt amiodarona) și beta-blocante (cum sunt atenololul sau timololul) poate crește riscul de aritmii (vezi pct. 4.4).

### *Apomorfină*

S-a raportat apariția hipotensiunii arteriale severe și pierderea cunoștinței atunci când ondansetronul a fost administrat cu clorhidrat de apomorfină. Administrarea concomitentă cu apomorfină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### *Fenitoină, carbamazepină și rifampicină*

La pacienții tratați cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, carbamazepină sau rifampicină), clearance-ul oral al ondansetronului a fost crescut, iar concentrațiile sanguine de ondansetron au scăzut.

### *Agenți serotoninergici (de exemplu, ISRS și IRSN)*

S-a raportat apariția sindromului serotoninergic (incluzând alterarea stării psihice, instabilitatea autonomă și anomalii neuromusculare) după administrarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotoninergice, inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei noradrenalinei (IRSN) (vezi pct. 4.4).

### *Tramadol*

Două studii de interacțiune restrânse indică faptul că ondansetronul poate reduce efectul analgezic al tramadolului.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Pe baza experienței umane din studiile epidemiologice, se suspectează că ondansetronul provoacă malformații orofaciale atunci când este administrat în primul trimestru de sarcină.

Într-un studiu tip cohortă care a inclus 1,8 milioane de femei însărcinate, utilizarea ondansetronului în primul trimestru a fost asociată cu un risc crescut de palato-cheilo-schizis (3 cazuri suplimentare la 10000 de femei tratate; risc relativ ajustat, 1,24, (Î 95% 1,03-1,48)).

Studiile epidemiologice disponibile privind malformațiile cardiace arată rezultate contradictorii.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Ondansetron nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ondansetronul este excretat în laptele matern. Nu sunt disponibile date privind influența ondansetronului asupra copilului alăptat sau asupra producției de lapte matern. Cu toate acestea, s-a demonstrat că, la animal, ondansetronul este excretat în laptele animalelor care alăptează (șobolan). Prin urmare, se recomandă întreruperea alăptării înainte de tratamentul cu ondansetron.

#### Fertilitate

Ondansetronul nu are niciun efect asupra fertilității.

#### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să ia în considerare utilizarea contracepției.

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

Ondansetron Kalceks nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În testarea psihomotorie, ondansetronul nu afectează performanța și nu provoacă sedare. Pe baza farmacologiei ondansetronului nu sunt de așteptat efecte nocive asupra acestui tip de activități.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe (conform bazei de date MedDRA) și de frecvență (toate evenimentele raportate). Frecvențele sunt definite după cum urmează: 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 ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost, în general, determinate din datele studiilor clinice; a fost luată în considerare incidența reacțiilor adverse cu placebo. Reacțiile adverse rare și foarte rare au fost, în general, determinate pe baza datelor de raportare spontană.

Următoarele frecvențe sunt estimate la dozele standard recomandate de ondansetron.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

*Rare:* reacții de hipersensibilitate de tip imediat, care uneori pot fi grave, inclusiv anafilaxie.

#### Tulburări ale sistemului nervos

*Foarte frecvente:* cefalee.

*Mai puțin frecvente:* convulsii, tulburări de mișcare (inclusiv simptome extrapiramidale, cum ar fi reacții distonice, criză oculogică și dischinezie) observate fără dovezi definitive de sechele clinice persistente.

*Rare:* amețeli, în special în caz de administrare i.v. prea rapidă.

#### Tulburări oculare

*Rare:* tulburări de vedere tranzitorii (de exemplu, vedere încețoșată) în principal cu administrare i.v. prea rapidă.

*Foarte rare:* cecitate tranzitorie, în principal asociată cu administrare i.v.

În majoritatea cazurilor de cecitate, s-a făcut o recuperare completă în decurs de 20 de minute. Majoritatea pacienților cărora li s-a administrat chimioterapie, care au inclus cisplatină. Unele cazuri de cecitate tranzitorie au fost de origine corticală.

#### Tulburări cardiace

*Mai puțin frecvente:* durere toracică cu sau fără depresie a segmentului ST la ECG, bradicardie și aritmii.  
*Rare:* prelungirea intervalului QT (inclusiv torsada vârfulor).  
*Cu frecvență necunoscută:* ischemie miocardică (vezi pct. 4.4).

#### 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.  
*Cu frecvență necunoscută:* xerostomie.

#### Tulburări hepatobiliare

*Mai puțin frecvente:* creșteri asimptomatice ale analizelor funcției hepatice. Aceste evenimente au fost observate frecvent la pacienții care primeau chimioterapie cu cisplatină.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Frecvente:* eritem facial tranzitoriu.  
*Foarte rare:* erupție cutanată toxică, inclusiv necroliză epidermică toxică.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* iritații locale după administrarea i.v.

#### *Copii și adolescenți*

Profilul efectelor adverse la copii și adolescenți a fost comparabil cu cel observat la adulți.

#### 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### *Semne și simptome*

Există o experiență limitată de cazuri de supradozaj cu ondansetron. Cu toate acestea, în caz de supradozaj accidental, sunt de așteptat următoarele simptome de intoxicație: tulburări de vedere, constipație severă, hipotensiune arterială și un episod vasovagal cu blocAV de gradul II tranzitoriu. În toate cazurile, evenimentele s-au remis complet.

Ondansetron prelungeste intervalul QT într-o manieră dependentă de doză. Monitorizarea ECG este recomandată în caz de supradozaj.

#### *Copii și adolescenți*

Au fost raportate cazuri de apariție a sindromului serotoninergic după administrarea orală inadecvată de dozedeondansetron mai mari decât cele recomandate (a fost depășită ingestia estimată de 4 mg/kg) la sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 2 ani.

#### *Măsuri pentru tratamentul supradozării*



Nu există un antidot specific pentru ondansetron. În cazurile de supradozaj suspectat, trebuie administrat un tratament simptomatic și de susținere, după caz.

Abordarea terapeutică ulterioară trebuie să fie în acord cu starea clinică sau cu recomandările ghidurilor locale ale centrelor de tratament al intoxicațiilor, acolo unde este disponibil.

Utilizarea ipecacuanha pentru tratamentul supradozajului cu ondansetron nu se recomandă, deoarece răspunsul pacienților la tratament este puțin probabil din cauza acțiunii antiemetice a ondansetronului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5HT<sub>3</sub>), codul ATC: A04AA01

#### Mecanism de acțiune

Ondansetronul este un antagonist puternic, foarte selectiv la nivelul receptorilor 5HT<sub>3</sub>. Mecanismul său de acțiune în prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor nu este cunoscut cu exactitate. Substanțele chimioterapeutice cu efect citotoxic și radioterapia pot determina eliberarea de 5HT (serotonină) în intestinul subțire care inițiază un reflex vomitiv prin activarea terminațiilor vagale aferente prin intermediul receptorilor 5HT<sub>3</sub>. Ondansetron blochează inițierea acestui reflex. Activarea fibrelor vagale aferente poate provoca, de asemenea, o eliberare de 5HT (serotonină) la nivelul ariei postrema, care induce în continuare emeții prin mecanism central. Astfel, efectul ondansetronului în abordarea terapeutică a greții și vărsăturilor induse de chimioterapia citotoxică și radioterapie se datorează probabil antagonismului competitiv la nivelul receptorilor 5HT<sub>3</sub> atât pentru neuronii de la nivelul sistemului nervos periferic, cât și pentru neuronii de la nivelul sistemului nervos central.

Mecanismul de acțiune în a preveni greața și vărsăturile postoperatorii nu este cunoscut, dar se presupune că urmează un curs similar cu cel de a preveni greața și vărsăturile induse de chimioterapie.

#### Efecte farmacodinamice

Ondansetronul nu modifică concentrațiile plasmatice de prolactină.

#### Prelungirea intervalului QT

Efectul ondansetronului asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu încrucișat dublu orb, randomizat, placebo și controlat pozitiv (moxifloxacină) la 58 de bărbați și femei adulți sănătoși. Dozele de Ondansetron au inclus 8 mg și 32 mg perfuzate intravenos timp de 15 minute. La cea mai mare doză testată de 32 mg, diferența medie maximă (limita superioară de 90% ÎÎ) în QTcF față de placebo după corecția inițială a fost de 19,6 (21,5) msec. La doza mai mică testată de 8 mg, diferența medie maximă (limita superioară de 90% ÎÎ) în QTcF față de placebo după corecția inițială a fost de 5,8 (7,8) msec. În acest studiu, nu au existat măsurători QTcF mai mari de 480 msec și nicio prelungire QTcF nu a fost mai mare de 60 msec. Nu s-au observat modificări semnificative în intervalele PR electrocardiografice sau QRS măsurate.

#### Eficacitate clinică

##### *Copii și adolescenți*

##### Greață și vărsături induse de chimioterapie

Eficacitatea ondansetronului în controlul vărsăturilor și senzației de greață induse de chimioterapie a fost investigată într-un studiu clinic randomizat dublu-orb pe 415 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani (S3AB3006). În zilele de chimioterapie, pacienții au primit fie ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenos și ondansetron 4 mg pe cale orală după 8 până la 12 ore sau ondansetron 0,45 mg/kg greutate corporală intravenos și placebo oral după 8 până la 12 ore. După chimioterapie ambele grupuri au primit 4 mg soluție de ondansetron de două ori pe zi timp de 3 zile. Controlul complet al vărsăturilor

în cea mai proastă zi de chimioterapie a fost de 49% (5 mg/m<sup>2</sup> intravenos plus 4 mg ondansetron pe cale orală) comparativ cu 41% (0,45 mg/kg intravenos plus placebo pe cale orală).

Un studiu controlat placebo dublu orb randomizat (S3AB4003) pe 438 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani a demonstrat controlul complet al vărsăturilor în cea mai proastă zi de chimioterapie la: 73% dintre pacienți când ondansetron a fost administrat intravenos la o doză de 5 mg/m<sup>2</sup> intravenos împreună cu 2 până la 4 mg dexametazonă pe cale orală; 71% dintre pacienți când ondansetron a fost administrat ca soluție la o doză de 8 mg împreună cu 2 până la 4 mg dexametazonă pe cale orală în zilele de chimioterapie. După chimioterapie, ambele grupuri au primit 4 mg soluție de ondansetron de două ori pe zi timp de 2 zile. Nu s-a observat nicio diferență în incidența generală sau în ceea ce privește tipul reacțiilor adverse între cele două grupuri de tratament.

Eficacitatea ondansetronului a fost investigată într-un studiu deschis, comparativ, cu un singur braț pe 75 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 48 de luni (S3A40320). Toți copiii au primit trei doze de ondansetron intravenos (0,15 mg/kg greutate corporală fiecare), administrate cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei și apoi la 4 și 8 ore după prima doză. Controlul complet al emezei a fost realizat la 56% dintre pacienți.

Un alt studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț (S3A239) pe 28 de copii a investigat eficacitatea unei doze intravenoase de 0,15 mg/kg greutate corporală de ondansetron urmată de două doze de ondansetron pe cale orală de 4 mg pentru copii sub 12 ani și 8 mg pentru copii cu vârsta de 12 ani și peste. Controlul complet al vărsăturilor a fost realizat la 42% dintre pacienți.

#### Greată și vărsături post-operatorii

Eficacitatea unei doze unice de ondansetron în a preveni greața și vărsăturile postoperatorii a fost investigată într-un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo pe 670 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 24 luni (vârsta post-conceptuală  $\geq$  44 săptămâni, greutatea  $\geq$  3 kg) (S3A40323). Subiecții incluși au fost programați să fie supuși unei intervenții chirurgicale electivă sub anestezie generală și au avut un statut ASA  $\leq$  III. O doză unică de ondansetron 0,1 mg/kg greutate corporală a fost administrată în termen de cinci minute după inducerea anesteziei. Proporția subiecților care au prezentat cel puțin un episod emetic în timpul perioadei de evaluare de 24 de ore a fost mai mare la pacienții tratați cu placebo decât la cei cărora li s-a administrat ondansetron (28% față de 11%,  $p < 0,0001$ ).

Au fost efectuate patru studii dublu-orb, controlate cu placebo, la 1469 de pacienți bărbați și femei (2-12 ani) supuși anesteziei generale. Pacienții au fost randomizați fie la doze unice intravenoase de ondansetron (0,1 mg/kg pentru copii și adolescenți cu greutatea de 40 kg sau mai puțin, 4 mg pentru copii și adolescenți cu greutate mai mare de 40 kg; număr de pacienți = 735), fie cu placebo (număr de pacienți = 734). Medicamentul de studiu a fost administrat timp de cel puțin 30 de secunde, imediat înainte sau după inducerea anesteziei. Ondansetronul a fost semnificativ mai eficient decât placebo în a preveni greața și vărsăturile. Rezultatele acestor studii sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiul	Punct final	Ondansetron %	Placebo %	p-value
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	fără greață	64	51	0,004
S3GT11	fără emeză	60	47	0,004

CR = fără episoade emetice, medicamente de salvare sau întreruperea studiului

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale ondansetronului rămân neschimbate după administrarea repetată.

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de 30 ng/ml apar la aproximativ 1,5 ore după administrarea orală a unei doze de 8 mg. După administrarea intramusculară sau intravenoasă unică de 4 mg ondansetron, nivelurile echivalente din sânge sunt atinse în decurs de 10 minute.

### Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 140 de litri. 70-76% din ondansetron este legat de proteinele plasmatice.

### Biotransformare și eliminare

Ondansetronul este eliminat din circulația sistemică de metabolismul hepatic prin căi multiple. Absența enzimei CYP2D6 (polimorfismul de debrisoquina) nu are niciun efect asupra farmacocineticii ondansetronului. Mai puțin de 5% din doza absorbită este excretată nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3 până la 5 ore.

### Populații speciale de pacienți

Au fost evidențiate diferențe de gen în ceea ce privește disponerea ondansetronului, femeile având o rată și o amplitudine mai mare de absorbție după o doză orală și un clearance sistemic redus și un volum de distribuție (ajustat în funcție de greutate).

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani)*

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 luni (n = 19) supuși intervenției chirurgicale, clearance-ul normalizat cu greutatea a fost cu aproximativ 30% mai lent decât la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 24 de luni (n = 22), dar comparabil cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani. Timpul mediu de înjumătățire la populația de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 luni a fost de 6,7 ore, comparativ cu 2,9 ore pentru pacienții cu vârste cuprinse între 5 și 24 de luni și, respectiv, de 3 până la 12 ani. Diferențele în parametrii farmacocinetici în populația de 1 până la 4 luni de pacienți pot fi explicate în parte prin procentul mai mare de lichid corporal total la nou-născuți și sugari și un volum mai mare de distribuție pentru substanțele active solubile în apă, cum ar fi ondansetronul.

La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 12 ani supuși unei intervenții chirurgicale electivă cu anestezie generală, valorile absolute atât pentru clearance-ul cât și pentru volumul de distribuție al ondansetronului au fost reduse în comparație cu valorile la pacienții adulți. Ambii parametri au crescut liniar în raport cu greutatea corporală și, până la vârsta de 12 ani, valorile se apropiau de cele ale adulților tineri. Când clearance-ul și volumul distribuției au fost normalizate în funcție de greutatea corporală, valorile acestor parametri au fost similare între diferitele grupe de vârstă. Utilizarea dozelor bazate pe greutatea corporală permite modificări dependente de vârstă și duce la normalizarea expunerii sistemice la pacienții copii.

Analiza farmacocinetică a populației a fost efectuată pe 428 subiecți (pacienți cu cancer, pacienți cu intervenție chirurgicală și voluntari sănătoși) cu vârsta cuprinsă 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 intravenoasă la copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea a adulților, cu excepția sugariilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 luni. Volumul de distribuție a fost corelat cu vârsta și a fost mai mic la adulți decât la sugari și copii. Clearance-ul a fost corelat cu greutatea, dar nu și cu vârsta, cu excepția sugariilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 luni. Este dificil să se concluzioneze dacă a existat o reducere suplimentară a clearance-ului legată de vârstă la sugarii de la 1 la 4 luni sau pur și simplu variabilitate inerentă din cauza numărului redus de subiecți studiați în această grupă de vârstă. Deoarece pacienții cu vârsta sub 6 luni vor primi o singură doză unică pentru profilaxia senzației de greață și a vărsăturilor postoperatorii, este puțin probabil ca un clearance scăzut să fie relevant din punct de vedere clinic.

#### *Vârstnici*

Studiile timpurii de fază I la voluntari vârstnici sănătoși au arătat o ușoară scădere a clearance-ului și o creștere a timpului de înjumătățire al ondansetronului corelate cu vârsta. Cu toate acestea, variabilitatea largă între subiecți a dus la o suprapunere considerabilă a parametrilor farmacocinetici

între subiecții tineri (<65 ani) și vârstnici (≥65 ani). Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea între pacienții tineri și vârstnici cu cancer înrolați în studiile clinice pentru a investiga efectul asupra senzației de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie pentru a susține o recomandare de doză diferită pentru pacienții vârstnici.

Pe baza datelor mai recente privind concentrațiile plasmatice de ondansetron și modelarea răspunsului la expunere, se prezice un efect mai mare asupra QTcF la pacienții cu vârsta ≥75 de ani comparativ cu adulții mai tineri. Sunt detaliate informații specifice privind dozarea pacienților cu vârsta peste 65 de ani și peste 75 de ani pentru administrarea intravenoasă (vezi pct. 4.2 „Vârstnici ≥65 ani”).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 15-60 ml/min), atât clearance-ul sistemic, cât și volumul de distribuție sunt reduse după administrarea intravenoasă de ondansetron, rezultând o creștere ușoară, dar clinic nesemnificativă, a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare (5,4 ore). Un studiu efectuat la pacienții cu insuficiență renală severă care au necesitat hemodializă regulată (studiat între dialize) a arătat că farmacocinetica ondansetronului este practic neschimbată după administrarea intravenoasă.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul sistemic al ondansetronului este semnificativ redus, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit (15 până la 32 de ore) și biodisponibilitatea orală este de aproape 100% datorită metabolismului pre-sistemic redus.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea toxicității după doze repetate și a potențialului cancerigen.

#### *Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere*

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate pe șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect nociv asupra puilor când ondansetronul a fost administrat în perioada organogenezei de aproximativ 6 și respectiv 24 de ori, doza orală maximă recomandată la om de 24 mg/zi, bazată pe suprafața corpului.

În studiile privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan și iepure, animalele gestante au primit doze orale de ondansetron de până la 15 mg/kg/zi, respectiv 30 mg/kg/zi, în perioada organogenezei. Cu excepția unei ușoare scăderi a creșterii în greutate a mamei la iepuri, nu au existat efecte semnificative ale ondansetronului asupra animalelor materne sau asupra dezvoltării descendenților. La doze de 15 mg/kg/zi la șobolani și 30 mg/kg/zi la iepuri, doza maternă a fost de aproximativ 6 și, respectiv, 24 de ori doza orală maximă recomandată la om de 24 mg/zi, respectiv, pe baza suprafeței corporale.

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre și postnatal, femele șobolan gestante au primit doze orale de ondansetron de 15 mg/kg/zi din ziua 17 de gestație până la naștere în ziua 21. Cu excepția unui ușor declin al creșterii în greutate la femela gestantă, nu au existat efecte toxice ale ondansetronului la femelele de șobolan gestante sau asupra dezvoltării pre- și postnatală a descendenților, inclusiv comportamentul de reproducere asociat generației F1. La o doză de 15 mg/kg/zi la șobolani, doza maternă a fost de aproximativ 24 de ori doza orală maximă recomandată la om de 24 mg/zi calculată în funcție de suprafața corporală.

Ondansetronul și metaboliții săi se acumulează în lapte la șobolan, raportul lapte/plasmă a fost de 5,2:1. Un studiu efectuat în canalele ionice cardiace umane clonate a evidențiat că ondansetronul are potențialul de a afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu hERG la concentrații relevante clinic. Au fost raportate clinic modificări tranzitorii ale ECG (vezi pct. 4.4).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Acid citric monohidrat  
Citrat de sodiu dihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Soluția injectabilă/perfuzabilă Ondansetron Kalceks nu trebuie administrată în aceeași seringă sau seturi de perfuzie cu orice alt medicament.  
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### După deschiderea fiolei

Odată deschis medicamentul trebuie utilizat imediat.

### Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 7 zile la 25 °C și 2-8 °C.  
Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu pot depăși 24 de ore la temperatură de 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se ține fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de depozitare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole din sticlă transparentă a câte 2 ml sau 4 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă prevăzute cu punct de rupere.

Fiolele sunt ambalate într-un aliniator. Aliniatorul este ambalat în cutie.

Mărimea ambalajului:

5, 10 sau 25 fiole

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.

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă există semne vizibile de deteriorare (de exemplu, particule sau decolorare).

După deschiderea fiolei, medicamentul trebuie utilizat imediat. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Ondansetron Kalceks nu trebuie autoclavat.

Poate fi diluat cu următoarele soluții intravenoase pentru perfuzie:

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

S-a demonstrat că Ondansetron Kalceks este compatibil cu seringi din polipropilenă (PP), flacoane de sticlă tip I, polietilenă (PE), clorură de polivinil (PVC) și pungi de perfuzie cu etil vinil acetat (EVA) și tuburi din PVC și PE atunci când este diluat cu soluțiile pentru perfuzie menționate mai sus. Soluția injectabilă/perfuzabilă Ondansetron Kalceks nediluată s-a dovedit a fi compatibilă cu seringile din PP.

#### Compatibilitate cu alte medicamente

Ondansetron poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă (la 1 mg/oră). Următoarele medicamente pot fi administrate prin intermediul setului de perfuzie în formă de Y pentru ondansetron, la concentrații ale ondansetronului de la 16 până la 160 micrograme/ml (de exemplu 8 mg/500 ml și respectiv 8 mg/50 ml) (vezi pct. 4.2).

- Cisplatină
- 5-Fluorouracil
- Carboplatină
- Etopozid
- Ceftazidime
- Ciclofosfamidă
- Doxorubicină
- Dexametazonă

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letonia

Tel.: +371 67083320

E mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14146/2021/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2022