

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ONDASAN 2 mg/ml soluție injectabilă

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).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare fiolă a 2 ml conține sodiu 7,2 mg sub formă de citrat de sodiu, clorură de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

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

Greață 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 emetogene: ondansetron se poate administra intravenos sau intramuscular sau pe cale orală.

Pentru cei mai mulți pacienți care urmează un tratament cu chimioterapie sau radioterapie emetogene, doza de ondansetron 8 mg trebuie administrată intravenos lent (cel puțin 30 de secunde) sau intramuscular, imediat înainte de tratament, urmată de administrarea orală a dozei de 8 mg după 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 tratament efectuat.

Chimioterapia cu potențial emetogen marcat: la pacienții care urmează un tratament cu chimioterapie cu potențial emetogen marcat, de exemplu administrarea unei doze mari de cisplatină, se poate administra ondansetron 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 intravenos lent (cel puțin 30 de secunde) sau intramuscular, imediat înainte de chimioterapie.
- o doză de 8 mg administrată intravenos lent (cel puțin 30 de secunde) sau intramuscular, 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.

Nu trebuie administrată o doză unică mai mare de 16 mg din cauza creșterii riscului de prelungire a intervalului QT în funcție de doză (vezi secțiunile 4.4, 4.8 și 5.1).

Alegerea schemei terapeutice trebuie să fie efectuată în funcție de severitatea efectelor emetogene.

Eficacitatea ondansetronului în cazul chimioterapiei cu potențial emetogen marcat 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 tratament efectuat.

Copii și adolescenți:

Greutăți și vărsături produse 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).

Ondasan 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)
$< 0,6 \text{ m}^2$	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
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	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
$> 1,2 \text{ m}^2$	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 (pct. 4.4. și 5.1).

Ondansetron trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie ca doză unică intravenoasă 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.

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 secțiunea 6.6) și administrate prin perfuzie timp de 15 minute.

La pacienții cu vârsta de 75 și peste 75 de ani, 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 secțiunea 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.

Greutăți 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 ≥ 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 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

Ondansan 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 secțiunea 6.6).

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la 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 funcție de doză (a se vedea secțiunea 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 serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN)). Dacă tratamentul concomitent cu ondansetron și alte medicamente serotoninergice 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. Comparația transversală a studiilor existente indică o eficacitate similară pentru ambele scheme terapeutice (secțiunea 5.1).

Acest medicament conține sodiu 3,6 mg/ml (0.157 mmoli).

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 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 secțiunea 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 secțiunea 4.4).

Medicamente serotonergice (ISRS și IRSN):

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 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, este contraindicată utilizarea concomitentă cu apomorfina.

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.

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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

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 se administrează 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: amețeală, 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 vârfulor*).

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 necroză

¹ Observate fără dovezi definitorii 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 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 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. 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 este deocamdată stabilit.

Ondansetron nu modifică concentrațiile plasmatice 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 Îi 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 Îi 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 vârstă 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% (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 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 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 copii cu vârsta < 12 ani și a dozei de 8 mg pentru copii 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 eficient 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.

Distribuție

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 enzimactice 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 enzimactice 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 sugariilor de 1 - 4 luni. Volumul a fost asociat cu vârsta și a fost mai mic în cazul adulților comparativ cu sugari și copii. Eliminarea a fost asociată cu greutatea și nu cu vârsta, cu excepția sugariilor de 1 - 4 luni. Este dificil de concluzionat dacă a existat o reducere suplimentară a eliminării asociată cu vârsta sugariilor, 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.

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 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 modelării 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 secțiunea 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 sesiunile 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

Nu există date suplimentare relevante.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu *sub formă de* citrat de sodiu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 3 ani
După prima deschidere a fiolei: A se utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela!

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, tip I, introduse în suport din Al-PVC; fiecare fiolă conține 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MESFARMA SRL

Str. Preciziei, nr. 1, Tronson 3, Parter, Biroul 1, București, 062202, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14295/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.