

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Osetron 4 mg comprimate filmate

Osetron 8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ondansetron 4 mg sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 77,5 mg pentru un comprimat filmat.

Fiecare comprimat filmat conține ondansetron 8 mg sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 72,5 mg pentru un comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare galben pal, inscripționate cu „OND” pe o față și cu „4” pe cealaltă față.

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare galben intens, inscripționate cu „OND” pe o față și cu „8” pe cealaltă față

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Osetron comprimate filmate este indicat pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor produse de chimioterapia citotoxică și radioterapie.

Osetron comprimate filmate este indicat pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (GVPO).

Pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii deja instalate este recomandată administrarea formei injectabile.

Copii și adolescenți

Osetron este indicat pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor produse de chimioterapie la copii cu vârsta ≥ 6 luni.

Nu s-au efectuat studii privind administrarea de ondansetron pe cale orală pentru prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii la copii cu vârsta ≥ 1 lună. În acest scop se recomandă administrarea prin injecție intravenoasă.

4.2 Doze și mod de administrare

Greață și vărsături produse de chimioterapie și radioterapie

Adulți

Potențialul emetogen al tratamentului cancerului variază în funcție de dozele și combinațiile din schemele de chimioterapie și radioterapie utilizate. Selectarea dozei este determinată de gravitatea efectului emetogen al chimioterapiei și radioterapiei.

Chimioterapia și radioterapia emetogenă: ondansetron poate fi administrat pe cale rectală, orală (comprimate sau sirop), intravenoasă sau intramusculară.

Doza orală de ondansetron recomandată este de 8 mg cu 1-2 ore înainte de tratament și 8 mg la 12 ore după tratament. Pentru efect emetic întârziat sau prelungit după primele 24 de ore tratamentul trebuie continuat până la 5 zile.

Chimioterapie citostatică intens emetogenă: poate fi utilizată o doză unică de până la 24 mg ondansetron administrată concomitent cu 12 mg dexametazonă fosfat de sodiu cu 1 până la 2 ore înainte de chimioterapie.

Pentru efect emetic întârziat sau prelungit, după primele 24 de ore tratamentul va fi continuat pe cale orală sau rectală încă 5 zile.

Doza orală recomandată este de 8 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Greața și vărsăturile induse de chimioterapie la copii cu vârsta ≥ 6 luni și adolescenți

Doza pentru greața și vărsăturile induse de chimioterapie poate fi calculată pe baza suprafeței corporale (SC) sau de greutate - a se vedea mai jos. În studiile clinice pediatrice, s-a administrat intravenos ondansetron diluat în 25 până la 50 ml soluție salină sau alte soluții compatibile sau în perfuzie cu durata de cel puțin 15 minute.

Dozarea pe baza greutății determină doze zilnice totale mai mari în comparație cu dozarea pe baza SC (pct. 4.4 și 5.1).

Nu există date din studii clinice controlate privind utilizarea ondansetronului în prevenirea greței și vărsăturilor induse de chimioterapia întârziată sau prelungită. Nu există date din studii clinice controlate privind utilizarea de ondansetron pentru greața și vărsăturile induse de radioterapie la copii.

Dozarea pe baza SC

Ondansetron ar trebui să fie administrat chiar înainte de chimioterapie în doză unică intravenoasă de 5 mg/m². Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.

Administrarea pe cale orală poate începe după 12 ore și poate fi continuată până la 5 zile (Tabelul 1).

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza de 32 mg recomandată la adult.

Tabelul 1: Dozarea pe baza SC pentru efectul emetogen al chimioterapiei - Copii cu vârsta \geq 6 luni și adolescenți

SC	Ziua 1 ^(a,b)	Zilele 2-6 ^(b)
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirop după 12 ore	2 mg sirop la 12 ore
\geq 0,6 m ² până la \geq 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sirop sau comprimate după 12 ore	4 mg sirop sau comprimate la 12 ore
>1,2 m ²	5 mg/m ² sau 8 mg i.v. plus 8 mg sirop sau comprimate după 12 ore	8 mg sirop sau comprimate la 12 ore

^a Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.

^b Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Dozare pe baza greutateii

Dozarea pe baza greutateii rezultă în obținerea unor doze zilnice totale mai mari în comparație cu dozarea pe baza SC (pct. 4.4 și 5.1.). Ondansetron ar trebui să fie administrat chiar înainte de chimioterapie în doză unică intravenoasă de 0,15 mg / kg. Doza unică intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg. Două doze suplimentare intravenoase pot fi administrate într-un interval de 4 ore.

Administrarea pe cale orală poate începe doisprezece ore mai târziu și poate fi continuată până la 5 zile (Tabelul 2).

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza de 32 mg recomandată la adult.

Tabelul 2: Dozarea pe baza greutateii pentru efectul emetogen al chimioterapiei – Copii cu vârsta \geq 6 luni și adolescenți

Greutate	Ziua 1 ^(a,b)	Zilele 2-6 ^(b)
\leq 10 kg	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg administrare i.v. la 4 ore	2 mg sirop la 12 ore
> 10 kg	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg administrare i.v. la 4 ore	4 mg sirop sau comprimate la 12 ore

^a Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.

^b Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Vârșnici

Nu este necesară o modificare a dozei sau a frecvenței dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară o modificare a dozei, a frecvenței dozei sau a căii de administrare.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul ondansetronului este redus simțitor, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Doza maximă recomandată este 8 mg/zi.

Pacienți cu metabolism redus al sparteinei/debrisochinei,

Timpul de înjumătățire prin eliminare al ondansetronului nu este modificat la subiecții cunoscuți ca având o metabolizare redusă a sparteinei și debrisochinei. Ca urmare, la acești pacienți administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite de cele observate în populația generală. Nu sunt necesare modificări ale dozei zilnice sau ale frecvenței administrării.

Greată și vărsături postoperatorii (GVPO)

Adulți:

Pentru prevenirea GVPO: ondansetron poate fi administrat pe cale orală sau prin injecție intravenoasă sau intramusculară.

Pentru administrare orală: 16 mg cu o oră înainte de anestezie.

Pentru tratamentul GVPO instituit: este recomandată administrarea intravenoasă sau intramusculară.

Copii și adolescenți

GVPO la copii cu vârsta ≥ 1 lună și adolescenți

Formulări orale:

Nu au fost efectuate studii privind utilizarea de ondansetron administrat oral în prevenirea sau tratamentul GVPO; în acest scop este recomandată administrarea pe cale intravenoasă, lent (nu mai puțin de 30 secunde).

Injectabil:

Pentru prevenirea GVPO la copii și adolescenți, în cazul unei intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală, se poate administra intravenos lent (nu mai puțin de 30 secunde) o doză de 0,1 mg/kg până la un maxim de 4 mg ondansetron înainte, în timpul sau după inducerea anesteziei.

Pentru tratamentul GVPO la copii și adolescenți, după o intervenție chirurgicală care a necesitat anestezie generală, se poate administra intravenos lent (nu mai puțin de 30 secunde) o doză de 0,1 mg/kg până la un maxim de 4 mg ondansetron.

Nu există date privind utilizarea ondansetron pentru tratamentul GVPO la copii cu vârsta sub 2 ani.

Vârstnici

Există o experiență limitată în ceea ce privește prevenirea și tratamentul GVPO la pacienții în vârstă. Cu toate acestea, ondansetron este bine tolerat de pacienții cu vârsta peste 65 ani tratați prin chimioterapie.

Insuficiență renală

Nu este necesară o modificare a dozei, a frecvenței dozei sau a căii de administrare.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul ondansetronului este redus simțitor, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Doza maximă recomandată este 8 mg/zi.

Pacienți cu metabolism redus al sparteinei/debrisochinei

Timpul de înjumătățire prin eliminare al ondansetronului nu este modificat la subiecții cunoscuți ca având o metabolizare redusă a sparteinei și debrisochinei. Ca urmare, la acești pacienți administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite de cele observate în populația generală. Nu sunt necesare modificări ale dozei zilnice sau ale frecvenței administrării.

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate la alți antagoniști selectivi ai receptorilor 5-HT₃.

Utilizarea 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 prezentat hipersensibilitate la alți antagoniști selectivi ai receptorilor 5HT₃.

Evenimentele respiratorii ar trebui tratate simptomatic și medicii ar trebui să acorde o atenție acestora ca precursori de reacții de hipersensibilitate.

Ondansetron prelungeste intervalul QT într-o manieră dependentă de doză (vezi pct. 5.1). În plus, au fost raportate cazuri de torsada vârfurilor după punerea pe piață la pacienții care utilizează ondansetron. Evitați utilizarea ondansetron la pacienții cu sindrom QT congenital prelungit. Ondansetron ar trebui să fie administrat cu precauție la pacienții care au sau pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv la pacienții cu anomalii electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmie sau la pacienții care iau alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice.

Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de a se administra ondansetron.

Există rapoarte după punerea pe piață, care descriu pacienți cu sindrom serotoninergic (inclusiv stare mentală alterată, instabilitate vegetativă și anomalii neuromusculare) după utilizarea concomitentă de ondansetron și alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Dacă tratamentul concomitent cu ondansetron și alte medicamente serotoninergice este justificat clinic, se recomandă ținerea sub observație a pacientului.

Din cauză că ondansetronul mărește durata tranzitului prin colon, pacienții cu simptome de obstrucție intestinală subacută trebuie supravegheați după administrarea de Ondansetron.

Tratamentul cu ondansetron administrat pacienților care au fost supuși intervenției de amigdalectomie, poate masca sângerările oculte. Ca urmare, acești pacienți vor fi strict monitorizați în perioada postoperatorie.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții care urmează un tratament cu agenți chemo-terapeutici hepatotoxici și cărora li se administrează și ondansetron trebuie monitorizați îndeaproape în ceea ce privește funcția hepatică.

Ondansetron este contraindicat la copiii cu o suprafață corporală mai mică de 0,6 m².

Greața și vărsăturile induse de chimioterapie

Când se calculează doza pe baza raportului mg/kg și administrarea de trei doze la interval de 4 ore, doza zilnică totală va fi mai mare decât dacă s-ar lua o singură doză de 5mg/m² urmată de o doză orală. Eficacitatea comparată a acestor două regimuri diferite de dozare nu a fost investigată în studii clinice. Comparația între studiile existente a indicat o eficacitate similară pentru ambele regimuri de dozare - vezi pct. 5.1.

Odansetron conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există date privind inducerea sau inhibarea de către ondansetron a metabolismului altor medicamente care se administrează, de regulă, concomitent. Studii specifice au demonstrat că ondansetronul nu prezintă interacțiuni farmacocinetice cu alcoolul etilic, temazepamul, furosemida, alfentanilul, tramadolul, morfina, lidocaina, tiopentalul și propofolul.

Ondansetron este metabolizat la nivel hepatic de următoarele izoenzime ale citocromului P 450: CYP3A4, CYP2D6 și CYP1A2. Datorită numărului mare de izoenzime capabile să metabolizeze ondansetronul, inhibarea sau activitatea redusă a uneia dintre izoenzime (de exemplu, în caz de deficit genetic al CYP2D6) este, de regulă, compensată de alte izoenzime și va determina modificarea mică sau nesemnificativă a clearance-ului total sau a dozei de ondansetron.

Este necesară prudență în utilizarea de ondansetron cu medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau determină anomalii electrolitice (vezi pct. 4.4).

Utilizarea ondansetron cu medicamente care prelungesc intervalul QT poate determina prelungirea suplimentară a intervalului QT. Utilizarea concomitentă de ondansetron cu medicamente cardiotoxice (de exemplu, antracicline, cum ar fi doxorubicina, daunorubicina sau trastuzimab), antibiotice (cum ar fi eritromicina sau ketoconazolul), antiaritmice (cum ar fi amiodarona) și beta-blocante (cum ar fi atenolol sau timolol) poate duce la creșterea riscului de aritmii (vezi pct. 4.4).

Medicamente serotonergice (ISRS și IRSN)

Au existat rapoarte după punerea pe piață care descriu pacienți cu sindrom serotonergic (inclusiv stare mentală alterată, instabilitate vegetativă și anomalii neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetron și alte medicamente serotonergice (inclusiv ISRS și IRSN) (vezi pct. 4.4).

Apomorfina

Pe baza rapoartărilor apariției de hipotensiunii arteriale profunde și pierderii conștienței atunci când ondansetron a fost administrat cu clorhidrat de apomorfina, s-a concluzionat că administrarea în asociere cu apomorfina este contraindicată.

Fenitoină, carbamazepină și rifampicină

La pacienții tratați cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt fenitoina, carbamazepina și rifampicina) eliminarea ondansetronului a crescut, iar concentrația plasmatică a scăzut.

Tramadol

Date provenite din studii restrânse indică faptul că ondansetron poate reduce efectul analgezic al tramadolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Pe baza experienței la om din studiile epidemiologice, se suspectează faptul că ondansetron cauzează malformații orofaciale dacă se administrează în primul trimestru de sarcină.

Într-un studiu de cohortă care a cuprins 1,8 milioane de sarcini, utilizarea de ondansetron în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu un risc crescut de cheiloschizis și palatoschizis (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 indică rezultate contradictorii. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Ondansetron nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Studiile non-clinice au demonstrat că ondansetronul este excretat în laptele animalelor (vezi pct. 5.3.). Ca urmare, se recomandă ca mamele tratate cu ondansetron să întrerupă alăptarea în timpul administrării medicamentului.

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

La testarea psihomotorie, ondansetron nu afectează performanțele și nici nu are efect sedativ. Nu există efecte negative prevăzute de farmacologia ondansetronului asupra acestor tipuri de activități.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarea clasificare a frecvenței:

Foarte frecvente (> 1/10)

Frecvente (> 1/100, < 1/10)

Mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1/100)

Rare (> 1/10000, < 1/1000)

Foarte rare (< 1/10000)

Necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile)

Reacțiile adverse foarte frecvente, frecvente sau mai puțin frecvente sunt determinate în general din studiile clinice. Incidența în grupul placebo a fost luată în considerare. Reacțiile adverse rare și foarte rare au fost determinate în general din studiile spontane post-marketing.

Frecvențele următoare sunt estimate la dozele standard de ondasetron recomandate.

Tulburări ale sistemului imunitar

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

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: convulsii, tulburări de mișcare (inclusiv reacții extrapiramidale, cum ar fi reacții distonice, crize oculogire și dischinezie)⁽¹⁾.

Rare: amețală în cazul administrării i.v. rapide.

Tulburări oculare:

Rare: Tulburări tranzitorii de vedere (de exemplu vedere încețoșată) mai ales în cazul administrării i.v..

Foarte rare: Orbire tranzitorie în principal în timpul administrării i.v. ⁽²⁾.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: aritmii, dureri în piept cu sau fără depresia segmentului ST, bradicardie.

Rare: prelungire QTc (incluzând torsada vârfurilor).

Tulburări vasculare

Frecvente: bufeuri

Mai puțin frecvente: hipotensiune.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: sughit.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: constipație

Tulburări hepato-biliare

Mai puțin frecvente: creșterea asimptomatică a testelor funcțiilor hepatice⁽³⁾.

⁽¹⁾ Observat fără dovezi concludente de sechele clinice persistente.

⁽²⁾ Majoritatea cazurilor de orbire raportate s-au remediat în 20 de minute. Cei mai mulți pacienți au primit agenți chimioterapeutici, inclusiv cisplatină. Unele cazuri de orbire tranzitorie au fost raportate ca având origine coricală.

⁽³⁾ Aceste evenimente au fost observate frecvent la pacienții care au primit 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

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Datele în ceea ce privește supradozajul la ondansetron sunt limitate. În majoritatea cazurilor simptomele au fost similare cu cele raportate de pacienții care luau doza recomandată (vezi pct.4.8). Simptomele manifestate în caz de supradozaj includ tuburări vizuale, constipație severă, hipotensiune arterială, episoade vasovagale cu bloc AV de gradul II tranzitor.

Ondansetron prelungește intervalul QT într-un mod dependent de doză. În caz de supradoză se recomandă monitorizarea EKG.

Cazuri care corespund sindromului serotoninergic au fost raportate la copii mici după supradoze orale.

Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri asociate cu sindromul serotoninic după administrarea orală la copii a unor supradoze de ondansetron (ingerarea estimată excedentară a 4 mg/kg) la copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 2 ani.

Tratament

Întrucât nu există un antidot specific pentru ondansetron, în cazul supradozării se instituie tratament de susținere și tratament simptomatic adecvat.

Utilizarea ipecacuanha nu este recomandată în tratamentul supradozajului cu ondansetron, deoarece este puțin probabil ca pacienții să răspundă, datorită acțiunii anti-emetice al ondansetronului în sine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice, antagoniști ai receptorilor 5HT3 serotoninici, codul A04AA01

Mecanism de acțiune

Ondansetron acționează ca antagonist de mare selectivitate la nivelul receptorilor 5-HT3 serotoninici. Mecanismul efectului antiemetic nu este pe deplin cunoscut.

Grețurile și vărsăturile produse de chimioterapice, citostatice și radioterapie se atribuie eliberării de serotonină în peretele intestinal cu inițierea unui reflex de vomă prin activarea vagală a receptorilor 5-HT3.

Receptorii serotoninergici de tip 5-HT3 sunt prezenți atât periferic, la nivelul terminațiilor vagale, cât și central în zona chemoreceptorilor din zona postremă.

Activarea vagală aferentă poate determina eliberarea 5-HT în zona postremă, localizată în peretele celui de-al patrulea ventricul. Aceasta poate determina emeza printr-un mecanism central.

De aceea, efectul antiemetic al ondansetronului este probabil datorat antagonismului receptorilor 5-HT3 cu neuronii localizați atât periferic cât și la nivel SNC.

Mecanismele de acțiune în greața și vărsăturile post-operatorii nu sunt cunoscute, dar pot exista căi comune cu greața și vărsăturile induse de citotoxice.

Ondansetron nu pare a altera concentrația plasmatică a prolactinei.

Rolul ondansetronului în emeza indusă de opiacee nu este încă stabilit.

Prelungirea intervalului QT

Efectul ondansetronului asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo și pozitiv controlat (moxifloxacină), pe 58 de adulți sănătoși, bărbați și femei. Au fost administrate intravenos doze de ondansetron de 8 mg și 32 mg timp de 15 minute. La doza maximă de 32 mg, diferența maximă (limita superioară 90% a ÎI) față de placebo a intervalului QT a fost de 19,6 (21,5) msec. La doza minimă testată (8 mg), diferența maximă (limita superioară 90% a ÎI) în QT față de placebo a fost 5,8 (7,8) msec. În acest studiu, nu au fost măsurători ale intervalului QT mai mari de 480 msec și nu au fost creșteri ale intervalului QT mai mari de 60 msec. Nu au fost observate modificări semnificative ale intervalelor PR sau QRS, măsurate electrocardiografic.

Copii și adolescenți

Greață și vărsături induse de chimioterapie

Eficacitatea ondansetronului în controlul vărsăturilor și greței induse de chimioterapie a fost evaluată într-un studiu dublu-orb, randomizat la 415 pacienți cu vârsta între 1 la 18 ani (S3AB3006). În zilele de chimioterapie, pacienții au primit fie 5 mg/m² i.v. ondansetron + după 8-12 ore 4 mg ondansetron p.o. sau 0,45 mg / kg ondansetron i.v. + după 8-12 ore cu placebo p.o. Ambele grupuri au primit 4 mg sirop de ondansetron de două ori pe zi, timp de 3 zile post-chimioterapie. Controlul complet al vărsăturilor în cea mai dificilă zi de chimioterapie a fost de 49% (5 mg/m² iv + 4 mg ondansetron p.o.) și 41% (0,45 mg / kg iv + placebo p.o.). Ambele grupuri au primit 4 mg sirop ondansetron de două ori pe zi, timp de 3 zile post-chimioterapie.

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu placebo controlat (S3AB4003) la 438 pacienți cu vârsta între 1 și 17 ani a demonstrat un control complet al vărsăturilor în cea mai dificilă zi de chimioterapie la 73% dintre pacienți atunci când ondansetron a fost administrat intravenos în doză de 5 mg/m² i.v. împreună cu 2-4 mg dexametazonă p.o. și la 71% dintre pacienți atunci când a fost administrat ondansetron sub formă de sirop, la o doză de 8 mg + 2 - 4 mg dexametazonă p.o. în zilele de chimioterapie. Ambele grupuri au primit 4 mg de sirop de ondansetron de două ori pe zi timp de 2 zile post-chimioterapie.

Între cele două grupuri de tratament nu a existat o diferență din punct de vedere al incidenței totale sau a naturii reacțiilor adverse.

Eficacitatea ondansetronului a fost investigată într-un studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A40320) la 75 de copii cu vârste între 6 la 48 de luni. Toți copiii au primit trei doze de ondansetron intravenos de 0,15 mg / kg, administrat la 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei și apoi la patru și opt ore după prima doză. Controlul complet al vărsăturilor a fost atins la 56% dintre pacienți.

Prin intermediul unui alt studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A239) a fost investigată eficacitatea unei doze intravenoase de 0,15 mg / kg urmată de două doze orale de 4 mg ondansetron pentru copii cu vârsta <12 ani și 8 mg ondansetron pentru copii cu vârsta ≥

12 ani (nr. total al copiilor n = 28). Controlul complet al vărsăturilor a fost atins la 42% dintre pacienți.

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor post-operatorii

Eficacitatea unei doze unice de ondansetron în prevenirea grețurilor și a vărsăturilor post-operatorii a fost investigată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe 670 copii cu vârsta între 1 la 24 luni (vârsta post-conceptuală \geq 44 săptămâni, greutatea \geq 3 kg). Subiecții incluși au fost programați pentru a fi supuși unei intervenții chirurgicale sub anestezie generală și au avut un statut ASA \leq III. A fost administrată o singură doză de 0,1 mg ondansetron/kg în decurs de cinci minute de la inducerea anesteziei. Proporția 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 care au primit placebo decât cei care au primit ondansetron (28% comparativ cu 11%, $p < 0,0001$).

S-au efectuat patru studii dublu-orb placebo controlate pe 1469 pacienți, bărbați și femei (cu vârste între 2 și 12 ani), care au fost supuși unei anestezii generale. Pacienții au fost distribuiți aleator pentru o doză unică intravenoasă de ondansetron (0,1 mg/kg pentru copiii care au greutatea de 40 kg sau mai puțin și 4 mg pentru copiii care au greutatea peste 40 kg; număr de pacienți = 735) sau pentru placebo (număr de pacienți = 734). Medicamentul studiat a fost administrat timp de cel puțin 30 secunde, imediat înainte sau după inducerea anesteziei. Ondansetron a fost semnificativ mai eficient în comparație cu placebo în prevenirea greței și vărsăturilor. Rezultatele acestor studii sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabel 3 Prevenirea și tratamentul GVPO la copii și adolescenți- Răspunsul la tratament timp de 24 ore

Studiu	Obiectiv final	Ondansetron %	Placebo %	Valoarea p
S3A380	RC	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	RC	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	RC	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Fără greață	64	51	0,004
S3GT11	Fără vărsături	60	47	0,004

RC = fără episoade de emeză, fără utilizarea antiemeticelelor de salvare sau fără întreruperea tratamentului

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cazul administrării pe cale orală, ondansetron este absorbit pasiv și complet din tractul gastrointestinal și trece primul pasaj hepatic.

După o doză de 8 mg, peak-ul plasmatic este de aproximativ 30 ng/ml și se obține după 1,5 ore.

Pentru doze peste 8 mg, există creșteri în concentrația plasmatică mai mari decât proporția de creștere a dozei. Aceasta poate arăta metabolizarea în primul pasaj hepatic la doze orale mai mari.

În urma administrării unei doze orale unice de 8 mg ondansetron comprimate, biodisponibilitatea medie este de aproximativ 55-60%.

În cazul administrării orale, biodisponibilitatea este ușor crescută în prezența alimentelor, dar nu este afectată de administrarea antiacidelor.

Studii efectuate la voluntari sănătoși vârstnici au demonstrat o creștere ușoară, dar ne semnificativă din punct de vedere clinic a biodisponibilității orale (65%) și a timpului de înjumătățire plasmatică (5 ore) ale ondansetronului în funcție de vârstă.

Distribuția ondansetronului după administrarea pe cale orală, intramusculară sau intravenoasă 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 litri. O expunere sistemică echivalentă se obține după administrarea intramusculară și intravenoasă a ondansetronului.

După administrarea unei perfuzii pe cale intravenoasă cu 4 mg ondansetron timp de peste 5 minute a rezultat o concentrație plasmatică maximă de aproximativ 65 ng/ml. După administrarea intramusculară de ondansetron, concentrația plasmatică maximă rezultată în decurs de 10 minute de la injectare este de aproximativ 25 ng/ml.

Legarea ondansetronului de proteine se realizează în procent de 70-76%. Ondansetron este predominant eliminat din circulația sistemică prin căile enzimice ale metabolismului hepatic. Mai puțin de 5% din doza absorbită este excretată nemodificată prin urină. Absența enzimei CYP2D6 nu afectează farmacocinetica ondansetronului. Proprietățile farmacocinetice ale ondansetronului sunt neschimbate la doze repetate.

Grupuri speciale de pacienți

Gen

După administrarea orală a unei doze de ondansetron au fost observate diferențe în funcție de sex în distribuția ondansetronului, femeile având viteza și mărimea de absorbție mai mari, un clearance sistemic și un volum aparent de distribuție reduse (ajustate în funcție de greutate).

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

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 1 și 4 luni (n = 19) normal ponderali, care au suferit intervenții chirurgicale, eliminarea a fost cu aproximativ 30% mai lentă decât la pacienții cu vârste cuprinse între 5 și 24 luni (n = 22), dar comparabilă la pacienții cu vârsta între 3 și 12 ani. Timpul de înjumătățire raportat la pacienții cu vârsta între 1 și 4 luni a fost în medie de 6,7 ore, comparativ cu 2,9 ore pentru pacienții din grupele de vârstă 5- 24 luni și 3 - 12 ani. Diferențele parametrilor farmacocinetici la grupul de pacienți de 1-4 luni pot fi explicate în parte prin procentul mai mare de apă totală din organism la nou-născuți și sugari și un volum mai mare de distribuție al medicamentelor solubile în apă, cum este ondansetron.

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 12 ani care au suferit intervenții chirurgicale electivă cu anestezie generală, valorile absolute atât pentru eliminarea, cât și pentru volumul de distribuție al ondansetronului au fost reduse în comparație cu valorile înregistrate la pacienții adulți. Ambii parametri au crescut în funcție de greutate după un model liniar, iar de la vârsta de 12 ani valorile au fost apropiate de cele ale tinerilor adulților. Când valorile eliminării și volumului de distribuție au fost corectate cu greutatea corporală, valorile pentru acești parametri au fost similare între diferitele grupuri de vârstă. Utilizarea dozării pe baza greutății compensează schimbările legate de vârstă și este eficient în normalizarea expunerii sistemice la pacienții copii și adolescenți.

Analiza farmacocinetică după administrarea intravenoasă de ondansetron a fost efectuată pe 428 subiecți (pacienți cu cancer, pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală și pacienți sănătoși) cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 44 ani. În urma acestei analize s-a observat că expunerea sistemică (ASC) la copii și adolescenți în urma administrării de ondansetron pe cale orală sau i.v. este comparabilă cu cea observată la adulți, excepție făcând sugarii cu vârste cuprinse între 1 și 4 luni. Volumul a fost în legătură cu vârsta și a fost mai scăzut la adulți decât la sugari și copii. Clearance-ul a fost legat de greutate și nu de vârstă, excepție făcând sugarii cu vârste cuprinse între 1 și 4 luni. Este dificil de concluzionat dacă a existat o reducere suplimentară a clearance-

ului legată de vârstă la sugarii cu vârste cuprinse între 1 și 4 luni sau există pur și simplu o variabilitate inerentă datorită numărului mic de subiecți din această grupă de vârstă. Întrucât pacienților cu vârsta sub 6 luni li se va administra o singură doză în tratamentul GVPO, un clearance scăzut este posibil să nu fie relevant din punct de vedere clinic.

Vârstnici

Studiile timpurii de fază I pe voluntari vârstnici sănătoși au arătat o scădere a clearance-ului și o creștere a timpului de înjumătățire a ondansetronului. Cu toate acestea, variabilitatea mare inter-subiect a dus la o suprapunere considerabilă a parametrilor farmacocinetici între subiecții tineri (< 65 ani) și subiecții vârstnici (\geq 65 ani), iar între pacienții tineri și vârstnici bolnavi de cancer înrolați în studiile clinice GVIC (Greață și Vărsături induse de Chimioterapie) nu au existat diferențe generale în materie de siguranță sau eficacitate pentru a susține o recomandare de dozare diferită la persoanele în vârstă.

Pe baza mai multor concentrații plasmatiche și modelarea expunere-răspuns mai recente a ondansetronului, se preconizează un efect mai mare asupra QTcF la pacienții cu vârsta \geq 75 ani în comparație cu adulții tineri.

Sunt furnizate informații specifice pentru dozarea la pacienții cu vârsta peste 65 ani și peste 75 ani (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 15 și 60 ml / min), clearance-ul sistemic și volumul de distribuție sunt reduse în urma administrării i.v., rezultând într-o ușoară, dar nesemnificativă creștere din punct de vedere clinic a timpului de înjumătățire (5,4 ore). Un studiu efectuat la pacienții cu insuficiență renală severă care au necesitat hemodializă regulată (studiat între ședințele de dializă) au arătat că farmacocinetica ondansetronului rămâne în esență neschimbată ca urmare a administrării i.v..

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul sistemic este redus semnificativ, cu prelungirea timpilor de înjumătățire (15-32 ore), precum și o biodisponibilitate orală ce se apropie de 100% datorită metabolismului pre-sistemic redus.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Ondansetronul și metaboliții săi se acumulează în laptele femelelor de șobolan într-un raport lapte: plasmă de 5.2:1.

Un studiu pe canale de ioni cardiace umane clonate a demonstrat că ondansetronul poate afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu HERG.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Celuloză microcristalină

Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Opadry Yellow 03B52375*

*Conține: hipromeloză (6 cP), talc, dioxid de titan (E 171), macrogol, oxid galben de fer (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din Al-PVDC/PVC a câte 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, spațiul 1, etaj 5
Sector 1, Bucuresti, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6026/2013/01
6027/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2024

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