

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron Kabi 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mg ondansetronu w postaci ondansetronu chlorowodoru dwuwodnego.

Jedna ampułka 2 ml zawiera 4 mg ondansetronu.

Jedna ampułka 4 ml zawiera 8 mg ondansetronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny i bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Ondansetron Kabi jest wskazany w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią.

Ondansetron Kabi jest także wskazany w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów pooperacyjnych (PONV, ang. post-operative nausea and vomiting).

Dzieci i młodzież

Ondansetron Kabi jest wskazany w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię (CINV, ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting) u dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych oraz w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów pooperacyjnych (PONV, ang. post-operative nausea and vomiting) u dzieci w wieku 1 miesiąca i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do wstrzyknięć dożylnych lub do podawania w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu. Instrukcja rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią

Dorośli

Nasilenie wymiotów wywołanych terapią przeciwnowotworową zmienia się zależnie od dawki produktu leczniczego oraz od zastosowanego schematu połączenia chemioterapii oraz radioterapii.

Drogę podania i dawkę produktu leczniczego Ondansetron Kabi należy dobierać elastycznie w zakresie 8 do 32 mg/dobę, według zasad podanych poniżej.

Chemioterapia oraz radioterapia o działaniu wymiotnym

Pacjentom otrzymującym chemioterapię oraz radioterapię o działaniu wymiotnym, ondansetron można podawać dożylnie lub doustnie.

Zalecana dożylna dawka ondansetronu to 8 mg we wstrzyknięciu dożylnym trwającym przynajmniej 30 sekund podawanym bezpośrednio przed leczeniem.

Aby zapobiec opóźnionym lub przedłużonym wymiotom, po upływie pierwszych 24 godzin zaleca się kontynuować leczenie ondansetronem doustnie lub doodbytniczo.

Informacje dotyczące podawania ondansetronu doustnie i doodbytniczo znajdują się w Charakterystykach Produktów Leczniczych ondansetronu w postaci tabletek i czopków.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym np. duże dawki cisplatyny

Ondansetron Kabi można podawać dożylnie w pojedynczej dawce 8 mg bezpośrednio przed chemioterapią. Dawki większe niż 8 mg do maksymalnie 16 mg ondansetronu mogą być podawane tylko w infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut i rozcieńczone w 50 do 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub innego odpowiedniego roztworu do wstrzykiwań. Nie wolno podawać pojedynczych dawek większych niż 16 mg w związku z ryzykiem zależnego od dawki wydłużenia odstępu QT (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Pacjentom otrzymującym chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, dawkę 8 mg ondansetronu można podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym przynajmniej 30 sekund, a następnie dwie kolejne dożylne dawki ondansetronu po 8 mg każda, w odstępie 4 godzin lub w ciągłej infuzji dożylnej w dawce 1 mg/godzinę do 24 godzin.

Skuteczność produktu leczniczego Ondansetron Kabi w chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym może być zwiększona poprzez dodatkowe podanie przed chemioterapią, pojedynczej, dożylnej dawki 20 mg soli sodowej fosforanu deksametazonu.

Aby zapobiec opóźnionym lub przedłużonym wymiotom, po upływie pierwszych 24 godzin powinno się kontynuować leczenie ondansetronem doustnie lub doodbytniczo.

Informacje dotyczące podawania ondansetronu doustnie i doodbytniczo znajdują się w Charakterystykach Produktów Leczniczych ondansetronu w postaci tabletek i czopków.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

Dawkowanie w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię należy określić na podstawie powierzchni ciała (BSA, ang. body surface area) lub masy ciała – patrz poniżej.

W badaniach klinicznych u dzieci, ondansetron rozcieńczony w 25 do 50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub innego odpowiedniego roztworu (patrz punkt 6.6) podawano w infuzji dożylnej trwającej przynajmniej 15 minut.

Całkowite dawki dobowe określone w oparciu o masę ciała są zwykle większe niż dawki obliczone na podstawie pola powierzchni ciała (patrz punkty 4.4).

Ondansetron Kabi powinien być rozcieńczony 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, lub innymi zgodnymi roztworami (patrz punkt 6.6.) i podawany w infuzji dożylnej trwającej przynajmniej 15 minut.

Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania produktu leczniczego Ondansetron Kabi w celu zapobiegania opóźnionym lub przedłużonym nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię.

Brak danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania produktu leczniczego Ondansetron Kabi w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych przez radioterapię u dzieci.

Ustalanie dawki na podstawie pola powierzchni ciała (BSA)

Ondansetron Kabi należy podawać dożylnie w pojedynczej dawce 5 mg/m² pc., bezpośrednio przed chemioterapią. Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg. Podawanie doustne można rozpocząć po 12 godzinach i kontynuować do 5 dni.

Patrz: Tabela 1, poniżej.

Całkowita dawka dobową (podawana w dawkach podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u dorosłych, czyli 32 mg.

Tabela 1: Ustalanie dawki na podstawie pola powierzchni ciała (BSA) w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

BSA	Dzień 1^{a,b}	Dzień 2-6^b
<0,6 m ²	5 mg/m ² pc. <i>iv.</i> + 2 mg w syropie po 12 godzinach	2 mg w syropie co 12 godzin
$\geq 0,6$ m ² do $\leq 1,2$ m ²	5 mg/m ² pc. <i>iv.</i> + 4 mg w syropie lub tabletkach po 12 godzinach	4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin
$\geq 1,2$ m ²	5 mg/m ² pc. lub 8 mg <i>iv.</i> + 8 mg w syropie lub tabletkach po 12 godzinach	8 mg w syropie lub tabletkach po 12 godzinach

^a Nie wszystkie postacie farmaceutyczne mogą być dostępne.

^b Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

^c Całkowita dawka dobową (podawana w dawkach podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u dorosłych, czyli 32 mg.

Ustalanie dawki na podstawie masy ciała:

Całkowite dawki dobowe określone w oparciu o masę ciała są większe, niż dawki obliczone na podstawie pola powierzchni ciała (BSA) – patrz punkt 4.4.

Ondansetron Kabi powinno się podawać dożylnie w pojedynczej dawce 0,15 mg/kg mc., bezpośrednio przed chemioterapią. Pojedyncza dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

Można podać dwie kolejne dawki dożylne w odstępach co 4 godziny. Całkowita dawka dobową (podawana w dawkach podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u dorosłych, czyli 32 mg.

Podawanie doustne można rozpocząć po 12 godzinach i kontynuować do 5 dni.

Patrz: Tabela 2, poniżej.

Tabela 2: Ustalanie dawki na podstawie masy ciała w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

Masa ciała	Dzień 1^{a,b}	Dzień 2-6^b
≤ 10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. <i>iv.</i> w odstępach co 4 godziny.	2 mg w syropie co 12 godzin
>10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. <i>iv.</i> w odstępach co 4 godziny.	4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin

^a Nie wszystkie postacie farmaceutyczne mogą być dostępne.

^b Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

^c Całkowita dawka dobową (podawana w dawkach podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u dorosłych, czyli 32 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku od 65 do 74 lat, można stosować schemat dawkowania dla dorosłych.

Wszystkie dawki dożylne należy rozcieńczać w 50 do 100 ml 0,9% chlorku sodu lub innego odpowiedniego roztworu do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6) i podawać w infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut.

U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, początkowa dawka dożylna produktu leczniczego Ondansetron Kabi nie powinna przekraczać 8 mg. Wszystkie dawki dożylne należy rozcieńczać w 50 do 100 ml 0,9% chlorku sodu lub innego odpowiedniego roztworu do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6)

i podawać w infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut. Następnie dwie kolejne dożylnie dawki ondansetronu po 8 mg każda należy podawać w infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut i w odstępie co najmniej 4 godzin (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dobowej dawki produktu leczniczego, częstości oraz drogi jego podawania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Klirens produktu leczniczego Ondansetron Kabi jest znacząco zmniejszony, a okres półtrwania w surowicy znacząco przedłużony u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U tych pacjentów całkowita dawka dobowa nie powinna być większa niż 8 mg.

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu sparteiny i debryzochiny

Okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów zaklasyfikowanych jako powoli metabolizujący sparteinę i debryzochinę. W konsekwencji, u tych pacjentów dawki wielokrotne będą powodowały taki sam poziom ekspozycji jak u pozostałych grup pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania ani dawki dobowej, ani częstości podawania produktu leczniczego.

Pooperacyjne nudności i wymioty (PONV)

Dorośli:

Zapobieganie pooperacyjnym nudnościom i wymiotom

W zapobieganiu PONV zalecana jest pojedyncza dawka 4 mg produktu leczniczego Ondansetron Kabi podawana przed wprowadzeniem do znieczulenia, w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym przynajmniej 30 sekund,

Leczenie pooperacyjnych nudności i wymiotów

W leczeniu PONV zalecana jest pojedyncza dawka 4 mg podawana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym przynajmniej 30 sekund.

Dzieci i młodzież

Pooperacyjne nudności i wymioty u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca i młodzieży

W zapobieganiu PONV u dzieci i młodzieży, poddanych ogólnemu znieczuleniu w trakcie operacji, można podać pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ondansetron Kabi we wstrzyknięciu dożylnym (trwającym przynajmniej 30 sekund) w dawce 0,1 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 4 mg, albo przed, podczas albo po wprowadzeniu do znieczulenia.

W leczeniu PONV u dzieci i młodzieży, poddanych ogólnemu znieczuleniu w trakcie operacji, można podać pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ondansetron Kabi w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (trwającym przynajmniej 30 sekund) w dawce 0,1 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 4 mg.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ondansetron Kabi w leczeniu pooperacyjnych wymiotów u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Ondansetron Kabi w zapobieganiu i leczeniu PONV u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednak ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat, otrzymujących chemioterapię.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dobowej dawki produktu leczniczego, częstości oraz drogi jego podawania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Klirens produktu leczniczego Ondansetron Kabi jest znacząco zmniejszony, a okres półtrwania w surowicy znacząco przedłużony u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów całkowita dawka dobową (podawana doustnie lub pozajelitowo) nie powinna być większa niż 8 mg.

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu sparteiny i (lub) debryzochiny

Okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów zaklasyfikowanych jako powoli metabolizujący sparteinę i debryzochinę. W konsekwencji, u tych pacjentów dawki wielokrotne będą powodowały taki sam poziom ekspozycji jak u pozostałych grup pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania ani dawki dobowej, ani częstości podawania produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Jednoczesne stosowanie z apomorfina (patrz punkt 4.5).
Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów, którzy wykazywali nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy wybiórczych antagonistów receptora 5-HT₃.

Objawy ze strony układu oddechowego należy leczyć objawowo. Lekarze powinni zwrócić na nie szczególną uwagę, gdyż objawy te mogą być prekursorami reakcji nadwrażliwości.

Ondansetron wywołuje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 5.1). Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów stosujących ondansetron obserwowano przypadki częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*. Należy unikać stosowania ondansetronu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy zachować ostrożność stosując ondansetron u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QTc, takich jak pacjenci z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, z zastoinową niewydolnością serca, z bradyarytmią oraz pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze wywołujące wydłużenie odstępu QT lub pacjenci z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej.

U pacjentów leczonych ondansetronem notowano przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego. U niektórych pacjentów, zwłaszcza jeśli produkt leczniczy podawano dożylnie, objawy występowały natychmiast po podaniu ondansetronu. Pacjentów należy ostrzegać o objawach przedmiotowych i podmiotowych niedokrwienia mięśnia sercowego.

Należy wyrównać hipokaliemię i hipomagnezemię przed zastosowaniem ondansetronu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia u pacjentów zespołu serotoninowego (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) podczas jednoczesnego stosowania ondansetronu i innych leków serotoninergicznych [w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) i inhibitorów zwrotnego wychwyty serotonininy i noradrenaliny (SNRI)]. Jeśli jednoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta.

Ponieważ ondansetron wydłuża czas pasaży jelitowego, po jego podaniu pacjenci z objawami podostrej niedrożności jelit powinni znajdować się pod obserwacją.

U pacjentów po operacji usunięcia migdałków, ondansetron podany w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może maskować krwawienia utajone. Dlatego takich pacjentów należy uważnie obserwować po podaniu ondansetronu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież, otrzymujący ondansetron równocześnie z chemioterapią, która wykazuje toksyczne działanie na wątrobę, powinni być ściśle monitorowani celem wykrycia zaburzeń czynności wątroby.

Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię

W przypadku, gdy dawkę określa się na podstawie mg/kg mc. i podaje trzy dawki w odstępach co 4 godziny, całkowita dawka dobową będzie większa niż gdy stosuje się pojedynczą dawkę 5 mg/m² pc. a następnie dawkę doustną. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących skuteczność obu schematów dawkowania.

Porównanie wyników badań wskazuje na zbliżoną skuteczność podczas stosowania obu schematów dawkowania (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów na to, że ondansetron nasila bądź hamuje metabolizm innych produktów leczniczych często stosowanych z nim jednocześnie. Szczegółowe badania wykazały, że ondansetron nie wchodzi w interakcje, gdy jest podawany jednocześnie z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, tramadolem, morfiną, lidokainą, tiopentalem lub propofolem.

Ondansetron jest metabolizowany przez enzymy należące do układu enzymatycznego cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Z powodu znacznej liczby enzymów metabolizujących ondansetron, zahamowanie lub zmniejszenie aktywności jednego enzymu (np. genetycznie uwarunkowany niedobór CYP2D6) jest normalnie wyrównywane przez inne enzymy, co powinno powodować małą lub nieistotną zmianę w ogólnym klirensie ondansetronu lub zapotrzebowaniu na dawkę produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ondansetronu z lekami wydłużającymi odstęp QT i (lub) powodującymi zaburzenia gospodarki elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Stosowanie ondansetronu z lekami wydłużającymi odstęp QT może powodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu i leków kardiotoxycznych (np. antracyklin (takich jak dokсорubicyna, daunorubicyna) lub trastuzumabu), antybiotyków (np. erytromycyna), leków przeciwgrzybiczych (np. ketokonazol), leków przeciwaritmicznych (np. amiodaron) i beta-blokerów (np. atenolol lub tymolol) może zwiększać ryzyko występowania arytmii (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia u pacjentów zespołu serotoninowego (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) podczas jednoczesnego stosowania ondansetronu i innych leków serotoninergicznych (w tym SSRI i SNRI) (patrz punkt 4.4).

Apomorfina

Ze względu na zgłaszane przypadki wystąpienia głębokiej hipotensji oraz utraty świadomości, jednoczesne stosowanie apomorfiny i ondansetronu jest przeciwwskazane.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna

U pacjentów leczonych silnie działającymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna), klirens doustnie podanego ondansetronu był zwiększony, a stężenie ondansetronu we krwi było zmniejszone.

Tramadol

Dane z niewielkich badań wykazują, że ondansetron może zmniejszać przeciwbólowe działanie tramadolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie antykoncepcji.

Ciąża

Na podstawie doświadczenia z badań epidemiologicznych, podejrzewa się, że ondansetron podawany w pierwszym trymestrze ciąży wywołuje deformacje twarzoczaszki.

W jednym z badań kohortowych, które obejmowało 1,8 miliona kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie ondansetronu powiązane ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych twarzoczaszki [3 dodatkowe przypadki na 10 000 leczonych kobiet; skorygowane ryzyko względne, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)].

Dostępne badania epidemiologiczne w zakresie wad wrodzonych serca wykazują sprzeczne wyniki. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie niepożądane działanie dotyczące toksyczności reprodukcyjnej.

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że ondansetron przenika do mleka. W związku z tym zalecane jest, aby matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

Płodność

Brak danych na temat wpływu ondansetronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W testach psychoruchowych ondansetron nie pogarszał zdolności ani nie powodował senności.

Ze względu na farmakologię ondansetronu, nie należy spodziewać się jego szkodliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uporządkowano poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często pochodziły z badań klinicznych. Brano pod uwagę także działania niepożądane, które wystąpiły w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane występujące rzadko lub bardzo rzadko pochodziły ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Szacuje się następujące częstości występowania działań niepożądanych podczas stosowania zalecanych dawek ondansetronu w zalecanych wskazaniach i postaciach. Profil działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży jest zgodny z opisanym u dorosłych.

Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					
			Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości,		

			czasem ciężkie, w tym anafilaksja.		
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy.		Drgawki, zaburzenia z ruchami mimowolnymi (takie jak reakcje pozapiramidow e, np. reakcje dystoniczne, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych i dyskineza) ¹ .	Zawroty głowy podczas szybkiego podawania dożylnego.		
Zaburzenia oka					
			Przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), głównie w trakcie podawania dożylnego.	Przemijająca ślepotą, głównie podczas podawania dożylnego ² .	
Zaburzenia serca					
		Arytmie, ból w klatce piersiowej z lub bez obniżenia odcinka ST, bradykardia.	Wydłużenie odstępu QTc (w tym częstoskurcz komorowy typu <i>Torsade de pointes</i>).		Niedokrwienie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia naczyniowe					
	Uczucie gorąca lub nagłe zaczerwienienie	Niedociśnienie.			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
		Czkawka.			
Zaburzenia żołądka i jelit					
	Zaparcia.				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
		Bezobjawowe zwiększenie parametrów czynności wątroby ³ .			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
				Toksyczne wykwity skórne, (w tym toksyczne martwicze	

				oddzielanie się naskórka).	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
	Reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia – w szczególności przy wielokrotnym podawaniu.				

¹ Anafilaksja może zagrażać życiu. Reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów, u których występowały podobne objawy podczas stosowania innych selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃.

² Bez istotnego, trwałego wpływu na stan kliniczny pacjenta.

³ Większość tych incydentów ustępowała w czasie do 20 minut. Większość pacjentów, u których wystąpił taki objaw przyjmowała chemioterapeutyki, w tym cisplatynę. W niektórych przypadkach przemijający zanik widzenia zgłaszano jako objaw pochodzenia korowego.

⁴ Reakcje te były często obserwowane u pacjentów otrzymujących chemoterapię cisplatyną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Obecnie nie ma dostatecznych danych na temat przedawkowania ondansetronu. W większości przypadków, objawy przedawkowania były podobne do tych, które zgłaszano w przypadku pacjentów otrzymujących zalecane dawki (patrz punkt 4.8). Zaobserwowane objawy przedawkowania obejmują: zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i epizody naczynioruchowe zależne od czynności nerwu błędnego z przemijającym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia.

Ondansetron wywołuje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie EKG.

Dzieci i młodzież

Po przypadkowym przedawkowaniu ondansetronu w postaci doustnej (szacunkowa przyjęta dawka przekraczająca 4 mg/kg mc.) u niemowląt i dzieci w wieku od 12 miesięcy do 2 lat zgłaszano objawy odpowiadające zespołowi serotoninowemu.

Leczenie

Nie ma specyficznej odtrutki dla ondansetronu; dlatego też, w przypadku podejrzenia przedawkowania, należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Nie zaleca się stosowania ipekakuany w leczeniu przedawkowania ondansetronu, ponieważ jest mało prawdopodobne, by pacjent zareagował na to leczenie ze względu na działanie przeciwwymiotne samego ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw wymiotom i nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego (5-HT₃), kod ATC: A04 AA01.

Ondansetron jest silnym, wysoce wybiórczym antagonistą receptora 5-HT₃. Jego dokładny mechanizm działania w kontrolowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Chemioterapia oraz radioterapia mogą powodować uwalnianie 5-HT w jelicie cienkim, zapoczątkowując odruch wymiotny poprzez pobudzenie dośrodkowych włókien nerwu błędnego przez receptory 5-HT₃. Ondansetron blokuje powstawanie tego odruchu. Pobudzenie dośrodkowych włókien nerwu błędnego może również powodować uwolnienie 5-HT w *area postrema*, obszarze zlokalizowanym w dnie komory czwartej mózgu, co może również spowodować wystąpienie wymiotów pochodzenia ośrodkowego. Dlatego, działanie ondansetronu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią wynika prawdopodobnie z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów zlokalizowanych zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym.

Mechanizm działania w pooperacyjnych nudnościach i wymiotach nie jest znany, ale prawdopodobnie jest taki sam, jak w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez leczenie cytotoksyczne.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych opiatami nie jest jeszcze ustalona.

Wpływ ondansetronu na odstęp QTc oceniono w wykonywanym metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo i aktywną kontrolą (moksyflokscyna), badaniu w układzie naprzemiennym (cross-over) u 58 zdrowych, dorosłych mężczyzn i kobiet. Zastosowano ondansetron w dawkach 8 mg i 32 mg w postaci infuzji dożylnnej trwającej 15 minut. Po zastosowaniu większej z badanych dawek, wynoszącej 32 mg, maksymalna średnia (górną granicą 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu do placebo po skorygowaniu wartości wyjściowych wyniosła 19,6 (21,5) milisekund. Po zastosowaniu mniejszej z badanych dawek wynoszącej 8 mg, maksymalna średnia (górną granicą 90% przedziału ufności) różnica QTcF w porównaniu do placebo po skorygowaniu wartości wyjściowych wyniosła 5,8 (7,8) milisekund. W niniejszym badaniu nie zanotowano pomiarów większych niż 480 milisekund i wydłużenia odstępu QTcF ponad 60 milisekund. Nie zaobserwowano istotnych zmian w zmierzonych odstępach PR i zespole QRS zapisu elektrokardiograficznego.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię

Skuteczność ondansetronu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię przeciwnowotworową oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 415 pacjentów w wieku od 1-18 lat (S3AB3006). Podczas prowadzenia chemioterapii, pacjentom podawano ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m² pc. + ondansetron w dawce 4 mg doustnie po 8-12 godzinach lub ondansetron w dawce 0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie po 8-12 godzinach. Po chemioterapii obie grupy pacjentów otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie 2 razy na dobę przez 3 dni. Całkowite ustąpienie wymiotów w dniu o ich największym nasileniu uzyskano u 49% pacjentów (5 mg/m² pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie) i u 41% pacjentów (0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie). Po chemioterapii obie grupy pacjentów otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie 2 razy na dobę przez 3 dni. Nie było różnic w ogólnej częstości oraz rodzaju działań niepożądanych pomiędzy obiema grupami.

Randomizowane badanie, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby (S3AB4003), z udziałem 438 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat wykazało całkowite ustąpienie wymiotów w dniu ich największego nasilenia w trakcie chemioterapii:

- u 73% pacjentów, którym podawano ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m² pc. z 2-4 mg deksametazonu doustnie.
- u 71% pacjentów, którym podawano ondansetron w postaci syropu w dawce 8 mg z 2-4 mg deksametazonu doustnie w trakcie chemioterapii.

Po chemioterapii, obie grupy pacjentów otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie, 2 razy na dobę, przez 2 dni. Nie było różnic w ogólnej częstości oraz rodzaju działań niepożądanych pomiędzy obiema grupami.

Skuteczność ondansetronu badano u 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy w otwartym, nieporównawczym badaniu bez grupy kontrolnej (S3AB40320). Wszystkie dzieci przed rozpoczęciem chemioterapii otrzymały trzy dawki 0,15 mg/kg mc. ondansetronu podawanego dożylnie przez 30 minut, a następnie po 4 i 8 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki. Całkowite ustąpienie wymiotów uzyskano u 56% pacjentów.

W innym otwartym, nieporównawczym badaniu bez grupy kontrolnej (S3A239), badano skuteczność stosowania pojedynczej dożylnej dawki ondansetronu 0,15 mg/kg mc., po której podawano dwie kolejne dawki ondansetronu 4 mg u dzieci w wieku <12 lat i 8 mg u dzieci w wieku ≥12 lat (całkowita liczba dzieci n=28). Całkowite ustąpienie wymiotów uzyskano u 42% pacjentów.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu stosowanego w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo z udziałem 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek postkonieczny ≥44 tygodni, masa ciała ≥3 kg). Pacjenci włączeni do badania mieli być poddani właściwemu zabiegowi operacyjnemu ze znieczuleniem; ich status ASA wynosił ≤III. W ciągu 5 minut od rozpoczęcia znieczulenia podano im pojedynczą dawkę ondansetronu 0,1 mg/kg mc. Odsetek pacjentów, u których wymioty wystąpiły przynajmniej raz w ciągu 24-godzinowego badania (populacja „według zamierzonego leczenia”) był większy wśród pacjentów przyjmujących placebo niż u pacjentów, którym podano ondansetron (28% vs. 11%, p<0,0001).

Przeprowadzono cztery badania z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo z udziałem 1469 dziewcząt i chłopców w wieku od 2 do 12 lat w trakcie znieczulenia ogólnego. Pacjenci zostali randomizowani do grupy z pojedynczym, dożylnym podaniem ondansetronu (0,1 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej i 4 mg dla pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg; liczba pacjentów n=735) lub grupy placebo (liczba pacjentów n=734). Badany produkt leczniczy podawano przez co najmniej 30 sekund, bezpośrednio przed lub po podaniu znieczulenia. Ondansetron był znacznie bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nudnościom i wymiotom. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów u dzieci i młodzieży – odpowiedź na leczenie w ciągu 24 godzin.

Badanie	Punkt końcowy	Ondansetron %	Placebo %	p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	bez nudności	64	51	0,004
S3GT11	bez wymiotów	60	47	0,004

CR = bez wymiotów, doraźnego leczenia przeciwwymiotnego lub odstawienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu nie ulegają zmianie w przypadku zastosowania dawki wielokrotnej. Bezpośrednia współzależność pomiędzy stężeniem ondansetronu w osoczu i działaniem przeciwwymiotnym nie została ustalona.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu około 65 ng/ml następuje po podaniu w ciągu 5 minut 4 mg ondansetronu w infuzji dożylniej.

Dystrybucja

Dystrybucja ondansetronu następująca po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym jest podobna do dystrybucji w stanie stacjonarnym i wynosi około 140 l. Domięśniowe i dożylne podanie ondansetronu daje równoważną ekspozycję układową.

Ondansetron nie jest silnie wiązany przez białka osocza (70-76%).

Metabolizm

Ondansetron jest w dużym stopniu usuwany z krążenia poprzez szlaki enzymatyczne metabolizmu wątrobowego. Brak enzymu CYP2D6 (polimorfizm debryzochiny) nie wpływa na farmakokinetykę ondansetronu.

Eliminacja

Mniej niż 5% wchłoniętej dawki jest wydzielane w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania wynosi około 3 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Różnice w zależności od płci

Wykazano wpływ płci na rozmieszczenie ondansetronu – u kobiet wchłanianie zachodzi szybciej i w większym stopniu po podaniu dawki doustnej, zaś ogólnoustrojowy klirens i objętość dystrybucji są mniejsze (po dostosowaniu do masy ciała).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca do 17 lat)

U dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy (n=19) poddanych zabiegom operacyjnym, klirens znormalizowany w stosunku do masy ciała był zmniejszony o około 30% w stosunku do pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy (n=22), ale porównywalny z pacjentami w wieku od 3 do 12 lat. Stwierdzono, że okres półtrwania u pacjentów w wieku od 1 do 4 miesięcy wynosił średnio 6,7 godzin, w porównaniu do 2,9 godzin u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy i w wieku od 3 do 12 lat. Różnice parametrów farmakokinetycznych w populacji pacjentów w wieku od 1 do 4 miesięcy można częściowo wyjaśnić większą zawartością procentową całkowitej wody w organizmie noworodków i niemowląt oraz większą objętością dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

U dzieci w wieku od 3 do 12 lat, poddawanych wybranym zabiegom operacyjnym w znieczuleniu ogólnym, wartości klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu zmniejszyły się w porównaniu do wartości u pacjentów dorosłych. Oba parametry zwiększały się liniowo proporcjonalnie do masy ciała. U dzieci w wieku 12 lat osiągały wartości zbliżone do wartości obserwowanych u młodych dorosłych. Po normalizacji wartości klirensu i objętości dystrybucji w stosunku do masy ciała, wartości tych parametrów były zbliżone u zróżnicowanych wiekowo grup populacyjnych. Dawkowanie zależne od masy ciała uwzględnia zmiany związane z wiekiem oraz jest skuteczne w normalizowaniu ogólnoustrojowej ekspozycji u dzieci.

Analizę właściwości farmakokinetycznych przeprowadzono u 428 pacjentów (chorych na raka, operowanych i zdrowych ochotników) w wieku od 1 miesiąca do 44 lat, po dożylnym podaniu ondansetronu. Na podstawie tej analizy ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) ondansetronu po podaniu doustnym lub dożylnym dawki u dzieci i młodzieży była porównywalna do osób dorosłych

z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy. Objętość dystrybucji zależała od wieku i była niższa u dorosłych niż u niemowląt i dzieci. Wartość klirensu powiązana była z wagą, a nie była zależna od wieku, z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy. Trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy doszło do dodatkowego zmniejszenia klirensu uzależnionego od wieku u niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy, czy jest to wynikiem nieodłącznej zmienności ze względu na niewielką liczbę pacjentów analizowanych w tej grupie wiekowej. U pacjentów poniżej 6 miesiąca życia, otrzymujących pojedynczą dawkę w celu leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym, zmniejszona wartość klirensu prawdopodobnie nie jest istotna klinicznie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania wczesnej fazy I u zdrowych ochotników w podeszłym wieku wykazały niewielkie, związane z wiekiem zmniejszenie klirensu i wydłużenie okresu półtrwania ondansetronu. Jednak w związku z szeroką zmiennością osobniczą wykazano znaczne różnice w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami młodymi (w wieku <65 lat) i w podeszłym wieku (w wieku ≥65 lat). Nie zaobserwowano żadnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania ondansetronu u pacjentów młodych i w podeszłym wieku z nowotworem, uczestniczących w badaniach klinicznych CINV, które potwierdziłyby stosowanie innego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Na podstawie nowych danych o stężeniach ondansetronu w osoczu i odpowiedniego modelowania wykazano, że większy wpływ na odstęp QTc przewiduje się u pacjentów w wieku ≥75 lat w porównaniu do młodych, dorosłych pacjentów. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i powyżej 75 lat przedstawiono w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-60 ml/min), po dożylnym podaniu ondansetronu, zarówno ogólnoustrojowy klirens jak i objętość dystrybucji są zmniejszone, co powoduje niewielkie, nieistotne klinicznie wydłużenie okresu półtrwania (5,4 godziny). Badanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, którzy wymagali regularnych hemodializ (badania przeprowadzane pomiędzy dializami) wykazały, że farmakokinetyka ondansetronu po podaniu dożylnym nie ulega znaczącym zmianom.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ogólnoustrojowy klirens ondansetronu jest znacząco zmniejszony, okres półtrwania wydłużony (15-32 godziny).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ondansetron i jego metabolity gromadzą się w mleku szczurów, współczynnik mleko/osocze wynosi 5,2:1.

Badania na klonowanych kanałach jonowych komórek serca ludzkiego wykazały, że ondansetron wpływa na repolaryzację serca poprzez blokowanie kanału potasowego hERG. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niejasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Ondansetron Kabi nie należy podawać w tej samej strzykawce i w infuzji z innymi produktami leczniczymi.

Ondansetron Kabi można mieszać tylko z roztworami do infuzji wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

W opakowaniu zamkniętym:

4 lata

Wstrzyknięcie:

Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy należy niezwłocznie zużyć.

Infuzja:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie używania przez 48 godzin w temperaturze 25°C, z roztworami przedstawionymi w punkcie 6.6.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, wówczas odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, jednak nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8 °C, chyba że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczone roztwory należy przechowywać chroniąc przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste ampułki ze szkła typu I.

2 ml:

Opakowanie: 1, 5 i 10 ampulek.

4 ml:

Opakowanie: 1, 5 i 10 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ondansetron Kabi może być rozcieńczony następującymi roztworami do infuzji:

roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/v)

roztwór glukozy 50 mg/ml (5% w/v)

roztwór mannitolu 100 mg/ml (10% w/v)

płyn Ringera z mleczanami

Rozcieńczony roztwór należy przechowywać chroniąc przed światłem.

Uwaga!

Ampulek z ondansetronem nie wolno sterylizować w autoklawie!

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg v.d.H.

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12985

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.02.2022 r.