

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron Accord 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 2 mg ondansetronu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu).

Każda ampułka 2 ml zawiera 4 mg ondansetronu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu).

Każda ampułka 4 ml zawiera 8 mg ondansetronu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 3,62 mg sodu w postaci cytrynianu sodu, chlorku sodu i wodorotlenku sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię cytotoksyczną i radioterapię oraz zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym.

Dzieci i młodzież:

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy.

Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię i radioterapię:

Dorośli: Nasilenie wymiotów wywołanych leczeniem przeciwnowotworowym różni się w zależności od dawek produktów leczniczych i skojarzenia chemioterapii i radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Drogę podania ondansetronu i jego dawkę należy dobierać w sposób elastyczny, w zakresie od 8 mg do 32 mg na dobę, według poniższych zaleceń.

Chemioterapia i radioterapia o działaniu wymiotnym:

Ondansetron można podać pacjentowi doodbytniczo, doustnie (tabletkę lub syrop), dożylnie lub domięśniowo.

U większości pacjentów leczonych chemioterapią lub radioterapią o działaniu wymiotnym, należy zastosować ondansetron w dawce 8 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (trwającym nie krócej niż 30 sekund) lub we wstrzyknięciu domięśniowym bezpośrednio przed leczeniem, a następnie podawać 8 mg leku doustnie, co 12 godzin.

Aby zapobiec opóźnionym lub przedłużonym wymiotom po upływie pierwszych 24 godzin należy kontynuować leczenie ondansetronem drogą doustną lub doodbytniczą do 5 dni po zakończeniu cyklu leczenia.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym: Pacjentom otrzymującym chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron można podawać doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo. Ondansetron stosowany w następujących schematach dawkowania w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia chemioterapii wykazywał porównywalną skuteczność:

- Pojedyncza dawka 8 mg, podawana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (trwającym nie krócej niż 30 sekund) lub domięśniowym bezpośrednio przed chemioterapią.
- Bezpośrednio przed chemioterapią powolne wstrzyknięcie dożylne (trwające nie krócej niż 30 sekund) lub domięśniowe 8 mg ondansetronu w odstępie od 2 do 4 godzin lub w ciągłej infuzji dożylnej w dawce 1 mg/godzinę do 24 godzin.
- Maksymalna początkowa dawka to 16 mg, rozcieńczona w 50 do 100 ml roztworu chlorku sodu 0,9% do wlewów dożylnych lub w innym odpowiednim płynie infuzyjnym (patrz punkt 6.6) i podana w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut bezpośrednio przed chemioterapią.
Po zastosowaniu początkowej dawki ondansetronu można podać w odstępach czterogodzinnych dwie dodatkowe dawki 8 mg dożylnie (we wstrzyknięciu trwającym nie krócej niż 30 sekund) lub domięśniowo.
- Nie należy podawać pojedynczej dawki większej niż 16 mg ze względu na zależne od dawki zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Wybór schematu dawkowania powinien być uzależniony od stopnia nasilenia wymiotów.

Skuteczność ondansetronu w chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym może być zwiększona przez dodanie przed chemioterapią pojedynczej dożylnej dawki 20 mg soli sodowej fosforanu deksametazonu.

Aby zapobiec opóźnionym lub przedłużonym wymiotom po upływie pierwszych 24 godzin należy kontynuować leczenie ondansetronem drogą doustną do 5 dni po zakończeniu cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież:

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży.

Dawkę leku stosowanego w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię oblicza się na podstawie powierzchni ciała (ang. body surface area – BSA) lub masy ciała – patrz poniżej.

W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, ondansetron podawano w postaci infuzji dożylnej rozcieńczonej w 25 do 50 ml roztworu chlorku sodu 0,9% do wlewów dożylnych, trwającej nie krócej niż 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 i 5.1.

Ondansetronu chlorowodorek należy rozcieńczyć w 5% roztworze dekstrozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu lub innym zgodnym płynie infuzyjnym (patrz punkt 6.6) i podawać w infuzji dożylnej przez co najmniej 15 minut.

Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania produktu leczniczego Ondansetron Accord do wstrzykiwań w celu zapobiegania opóźnionym lub przedłużonym nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię. Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania produktu leczniczego Ondansetron Accord do wstrzykiwań w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych przez radioterapię u dzieci.

Ustalanie dawki na podstawie pola powierzchni ciała (BSA):

Ondansetron powinno się podawać dożylnie w pojedynczej dawce 5 mg/m², bezpośrednio przed chemioterapią. Pojedyncza dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg.

Podawanie doustne można rozpocząć po 12 godzinach i kontynuować do 5 dni (Tabela 1).

Całkowita dawka podana w ciągu 24 godzin (w postaci dawek podzielonych) nie może być większa niż 32 mg (dawka stosowana u dorosłych).

Tabela 1: Ustalanie dawki na podstawie pola powierzchni ciała (BSA) – chemioterapia u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

BSA	Dzień 1 ^{a,b}	Dni 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. + 2 mg w syropie po 12 godzinach	2 mg w syropie co 12 godzin
≥ 0,6 m ² do ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. + 4 mg w syropie po 12 godzinach	4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. + 8 mg w syropie lub tabletkach po 12 godzinach	8 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin

^aDawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

^bCałkowita dawka podana w ciągu 24 godzin (w postaci dawek podzielonych) nie może być większa niż 32 mg (dawka stosowana u osób dorosłych).

Nie wszystkie postacie leku mogą być dostępne.

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 punkty 4.4 i 5.1. Ondansetron powinno się podawać dożylnie w pojedynczej dawce 0,15 mg/kg, bezpośrednio przed chemioterapią. Pojedyncza dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

Można podać dwie kolejne dawki dożylne w odstępach co 4 godziny.

Podawanie doustne można rozpocząć po 12 godzinach i kontynuować do 5 dni (Tabela 2).

Całkowita dawka podana w ciągu 24 godzin (w postaci dawek podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg.

Tabela 2: Ustalanie dawki na podstawie masy ciała – chemioterapia u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

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

^aDawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

^bCałkowita dawka podana w ciągu 24 godzin (w postaci dawek podzielonych) nie może być większa niż 32 mg (dawka stosowana u osób dorosłych).

Nie wszystkie postacie leku mogą być dostępne.

Osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku od 65 do 74 lat można zastosować dawkowanie takie jak u innych dorosłych pacjentów. Wszystkie dawki podane dożylnie należy rozcieńczyć w 50 do 100 ml roztworu chlorku sodu 0,9% do wlewów dożylnych lub w innym odpowiednim płynie infuzyjnym (patrz punkt 6.6) i podać w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut.

U pacjentów w wieku 75 lat i starszych nie należy stosować dożylnie początkowej dawki ondansetronu większej niż 8 mg. Wszystkie dawki dożylnie należy rozcieńczyć w 50 do 100 ml roztworu chlorku sodu 0,9% do wlewów dożylnych lub w innym odpowiednim płynie infuzyjnym (patrz punkt 6.6) i podać w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut. Po zastosowaniu początkowej dawki ondansetronu można podać w odstępach nie krótszych niż czterogodzinne dwie dodatkowe dawki 8 mg dożylnie w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 15 minut (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zarówno dawki, jak i odstępy między nimi oraz droga podania ondansetronu nie ulegają zmianie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby powoduje zmniejszenie klirensu ondansetronu i tym samym wydłużenie okresu jego półtrwania. W przypadku takich pacjentów nie należy stosować więcej niż 8 mg ondansetronu na dobę; zaleca się podanie dożylnie lub doustnie.

Pacjenci z zaburzoną metabolizmem sparteiny i debryzochiny

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

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym:

Dorośli: W zapobieganiu nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym ondansetron może być podany doustnie lub we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym.

Ondansetron można stosować w pojedynczej dawce 4 mg podanej domięśniowo lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym bezpośrednio przed wprowadzeniem do znieczulenia.

W leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zaleca się zastosowanie pojedynczej dawki 4 mg podanej domięśniowo lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Dzieci i młodzież:

Leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca i młodzieży.

Zapobiegając nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym u pacjentów pediatrycznych poddanych ogólnemu znieczuleniu w trakcie operacji, można podać ondansetron w powolnym dożylnym wstrzyknięciu (trwającym przynajmniej 30 sekund) w pojedynczej dawce 0,1 mg/kg mc., maksymalnie 4 mg, przed, w trakcie lub po wprowadzeniu do znieczulenia.

Brak jest danych dotyczących stosowania leku Ondansetron do wstrzykiwań w leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dane dotyczące zastosowania ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone,

jednak ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat, otrzymujących chemioterapię.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowywania dobowej dawki produktu leczniczego, częstości lub drogi jego podawania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: Klirens ondansetronu jest znacząco zmniejszony a okres półtrwania w surowicy znacząco przedłużony u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U takich pacjentów całkowita dawka dobowa nie powinna być większa niż 8 mg, dlatego zaleca się podanie pozajelitowe lub doustne.

Pacjenci z powolnym metabolizmem sparteiny i debryzochiny: Okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów zaklasyfikowanych jako powoli metabolizujący sparteinę i debryzochinę. W konsekwencji, u takich pacjentów dawki wielokrotne będą powodowały taki sam poziom ekspozycji, jak u pozostałych grup pacjentów. Nie jest konieczna zmiana dawki dobowej ani częstości podawania produktu leczniczego.

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia dożylnego lub wstrzyknięcia domięśniowego lub wlewu dożylnego po rozcieńczeniu.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6

Lekarze przepisujący produkt leczniczy, którzy zamierzają stosować ondansetron w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią lub radioterapią u osób dorosłych, młodzieży lub dzieci, powinni wziąć pod uwagę obecną praktykę i odpowiednie wytyczne.

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

Ondansetron jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zmniejsza się klirens wątrobowy i wydłuża się okres półtrwania ondansetronu. Ze względu na ograniczone doświadczenia u takich pacjentów zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia. U tych pacjentów należy dostosować dawkę dobową (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości obserwowano także u pacjentów, którzy wykazywali nadwrażliwość na inne leki z grupy wybiórczych antagonistów receptora 5HT₃.

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

Ondansetron powoduje wydłużenie odstępu QT w sposób zależny od dawki (patrz punkt 5.1). Ponadto po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących ondansetron. Należy unikać stosowania ondansetronu u pacjentów z zespołem wrodzonego wydłużenia odcinka QT. Należy zachować ostrożność, stosując ondansetron u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią oraz pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze, które prowadzą do wydłużenia odstępu QT lub zaburzeń gospodarki elektrolitowej.

Przed rozpoczęciem leczenia ondansetronem należy wyrównać hipokaliemię oraz hipomagnezemię.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki pacjentów z zespołem serotoninowym (obejmującym zmiany stanu psychicznego, chwiejność autonomiczną i aberracje neuromięśniowe) w wyniku jednoczesnego stosowania ondansetronu i innych leków serotonergicznymi (w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)). Jeśli jednoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotonergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się objęcie pacjenta odpowiednią obserwacją.

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

Stosowanie ondansetronu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom u pacjentów poddanych operacji usunięcia migdałków może maskować utajone krwawienie. Dlatego ci pacjenci powinni pozostać pod dokładną obserwacją.

U pacjentów leczonych ondansetronem zgłaszano przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego. U części pacjentów, zwłaszcza w przypadku podania dożylnego, objawy pojawiły się natychmiast po podaniu ondansetronu. Pacjentów należy ostrzec odnośnie przedmiotowych i podmiotowych objawów niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ten produkt leczniczy zawiera 7,24 mg sodu w 2 ml ampułce (lub 14,48 mg w 4 ml ampułce), co odpowiada 0,36% (lub 0,72%) zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki u osoby dorosłych.

Dzieci i młodzież:

Pacjentów pediatrycznych przyjmujących ondansetron z lekami chemioterapeutycznymi o działaniu toksycznym na wątrobę powinno się dokładnie monitorować pod kątem występowania zaburzeń czynności wątroby.

Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię:

Przy obliczaniu dawki na podstawie mg/kg i podawaniu trzech dawek w odstępach 4-godzinnych, całkowita dawka dobowa będzie większa niż w przypadku podania pojedynczej dawki 5 mg/m², a następnie dawki doustnej.

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

Nie ma dowodów, że ondansetron nasila bądź hamuje metabolizm innych leków często jednocześnie stosowanych łącznie z nim. Szczegółowe badania wykazały, że ondansetron nie wykazuje żadnych interakcji farmakokinetycznych z alkoholem, tramadolem, furosemidem, propofolem i temazepamem.

Ondansetron jest metabolizowany przez liczne enzymy wątrobowe należące do układu enzymatycznego cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Z powodu znacznej liczby enzymów metabolizujących ondansetron, zahamowanie aktywności jednego enzymu lub zmniejszenie jego aktywności (np. genetycznie uwarunkowany niedobór CYP2D2) jest normalnie kompensowane przez inne enzymy, co powinno powodować małą lub nieistotną zmianę całkowitego klirensu ondansetronu lub zapotrzebowania na dawkę produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność, stosując ondansetron u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze wydłużające odstępn QT i (lub) powodujące zaburzenia gospodarki elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Stosowanie ondansetronu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT może powodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu i leków kardiotoksycznych (np. antracyklin takich jak dokсорubicyna, daunorubicyna czy trastuzumab), antybiotyków (takich jak erytromycyna), leków przeciwgrzybiczych (takich jak ketokonazol), leków antyarytmicznych (takich jak amiodaron) lub leków β -adrenolitycznych (takich jak atenolol czy timolol) może zwiększać ryzyko występowania arytmii (patrz punkt 4.4).

Leki serotoninerгіczne (SSRI i SNRI)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki pacjentów z zespołem serotoninowym (obejmującym zmiany stanu psychicznego, chwiejność autonomiczną i aberracje neuromięśniowe) w wyniku jednoczesnego stosowania ondansetronu i innych leków serotonergicznycн (w tym SSRI oraz SNRI) (patrz punkt 4.4).

Apomorfinа

Ze względu na zgłaszane przypadki wystąpienia głębokiej hipotonii 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 zwiększał się, a stężenie ondansetronu we krwi było zmniejszone.

Tramadol

Dane uzyskane z badań z małą liczbą uczestników wykazują, że ondansetron może zmniejszyć przeciwbólowe działanie tramadolu.

Produkty lecznicze zobojętniające sok żołądkowy nie wpływają na wchłanianie ondansetronu podanego doustnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć zastosowanie 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 powiązано ze zwiększonym ryzykiem deformacji 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 deformacji serca wykazują sprzeczne wyniki. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie niepożądane działanie dotyczące toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących wydzielania ondansetronu do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że ondansetron przenika do mleka karmiących samic. W związku z tym zalecane jest, aby matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

Płodność

Brak jest informacji dotyczących wpływu ondansetronu na płodność. Nie wykazano wpływu ondansetronu na płodność u badanych zwierząt (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ondansetron nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano poniżej na podstawie klasyfikacji układów narządowych 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 ($< 1/10\ 000$). Działania bardzo częste, częste i niezbyt częste zostały na ogół określone w oparciu o wyniki badań klinicznych. Uwzględniono częstość występowania w przypadku placebo. Działania rzadkie i bardzo rzadkie zostały na ogół określone w oparciu o spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Podane dane dotyczące częstości występowania mają charakter szacunkowy i uwzględniają zalecane dawkowanie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, czasem ciężkie, w tym anafilaksja*.

Częstość nieznaną: wysypka, świąd

* Patrz punkt 4.4.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy.

Niezbyt często: Drgawki, zaburzenia ruchowe (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego jak napadowe, przymusowe patrzenie w górę, napady dystoniczne i dyskineza), bez wyraźnych dowodów trwałych następstw klinicznych.

Rzadko: Zawroty głowy podczas szybkiego podawania dożylnego

Zaburzenia oka

Rzadko: Przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), głównie w trakcie podawania dożylnego.

Bardzo rzadko: Przemijająca ślepotą, głównie podczas podawania dożylnego.

Większość zgłoszonych przypadków ślepoty ustąpiła w ciągu 20 minut. Większość pacjentów otrzymywała środki chemioterapeutyczne, w tym cisplatynę. Niektóre przypadki przejściowej ślepoty zgłaszano jako przypadki pochodzenia korowego.

*Zaburzenia serca**

Niezbyt często: Arytmie, ból w klatce piersiowej z obecnością lub bez obniżenia odcinka ST, bradykardia.

Rzadko: Wydłużenie odstępu QT (w tym typu *torsade de pointes*)

Częstość nieznaną: Niedokrwienie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4)

* Patrz punkt 4.4

Zaburzenia naczyniowe

Często: Uczucie gorąca lub nagłe zaczerwienienie.

Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbym często: Czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: Zaparcia*.
Rzadko: Biegunka i ból brzucha*

*Patrz punkt 4.4

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbym często: Obserwowano bezobjawowe zwiększenie parametrów czynności wątroby *#
*Patrz punkt 4.4
#Zdarzenia te obserwowano często u pacjentów otrzymujących chemioterapię z użyciem cisplatyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo rzadko: ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (TEN)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: miejscowa reakcja nadwrażliwości wokół miejsca wstrzyknięcia.
Częstość nieznana: obrzęk

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Profile działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych.

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

Doświadczenie dotyczące przedawkowania ondansetronu jest ograniczone. W większości przypadków objawy były podobne do tych zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących zalecane dawki (patrz punkt 4.8). Odnotowane objawy obejmowały: zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcie, niskie ciśnienie tętnicze krwi i epizod związany z wpływem nerwu błędnego na naczynia z przemieszczającym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. Ondansetron powoduje wydłużenie odstępu QT w sposób zależny od dawki. W razie przedawkowania zlecane jest monitorowanie EKG.

U małych dzieci po przedawkowaniu doustnym zgłaszano przypadki odpowiadające zespołowi serotoninowemu.

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 żadnej specyficznej odtrutki dla ondansetronu. W związku z tym, w przypadku podejrzenia przedawkowania, należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami regionalnych ośrodków toksykologicznych, o ile są dostępne.

Nie jest zalecane używanie ipekakuany do leczenia przedawkowania ondansetronu, z uwagi na przeciwwymiotne działanie ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Antagoniści receptora serotoninowego (5-HT₃), kod ATC: A04AA01.

Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wysoce selektywnym antagonistą receptora 5-HT₃.

Nie wyjaśniono jeszcze dokładnego mechanizmu działania przeciw nudnościom i wymiotom. Leki chemioterapeutyczne oraz radioterapia mogą powodować uwalnianie 5HT w jelicie cienkim, zapoczątkowując odruch wymiotny przez pobudzenie dośrodkowych włókien nerwu błędnego przez receptory 5-HT₃. Ondansetron hamuje powstanie 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. Działanie ondansetronu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią jest prawdopodobnie uwarunkowane antagonistycznym wpływem na receptory 5-HT₃ neuronów zlokalizowanych zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym.

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

Badania wykazały, że ondansetron nie zaburza funkcjonowania psychomotorycznego i nie ma działania uspokajającego. Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu. Badania kliniczne wykazują, że produkty lecznicze zawierające ondansetron w innej postaci, takie jak czopki, są mniej skuteczne w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cisplatyną niż ondansetron w postaci wstrzyknięć/tabletek.

Wydłużenie odstępu QT

Wpływ ondansetronu na odstęp QTc oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą oraz w badaniu typu cross-over z pozytywną kontrolą (moksyflokscyna) z udziałem 58 zdrowych kobiet i mężczyzn. Dawki ondansetronu 8 mg i 32 mg podawano we wlewie dożylnym przez 15 minut. Podczas podawania najwyższej testowanej dawki 32 mg maksymalna średnia (górną granicą 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wartości wyjściowych wyniosła 19,6 (21,5) msec. Natomiast podczas podawania najmniejszej testowanej dawki 8 mg maksymalna średnia (górną granicą 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wartości wyjściowych wyniosła 5,8 (7,8) msec.

W badaniu tym nie odnotowano pomiarów dla QTcF większych niż 480 ms., a wydłużenie odcinka QTcF nie było większe niż 60 ms. Nie odnotowano znaczących zmian w elektrokardiograficznych pomiarach odstępów PR i QRS.

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 ślełą próbą, z udziałem 415 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat (S3AB3006). W dniach przeprowadzania chemioterapii, pacjentom podawano ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m² i ondansetron w dawce 4 mg doustnie po 8–12 godzinach lub ondansetron w dawce 0,45 mg/kg dożylnie i placebo po 8-12 godzinach. Po chemioterapii obie grupy pacjentów otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie dwa razy na dobę przez 3 dni. Całkowite ustąpienie wymiotów w dniu o ich największym nasileniu uzyskano u 49% pacjentów (5 mg/m² podanych dożylnie i ondansetron 4 mg doustnie) i u 41% pacjentów (0,45 mg/kg podanych dożylnie i placebo doustnie).

Badanie z randomizacją, 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 łącznie z 2–4 mg deksametazonu doustnie oraz u 71% pacjentów, którym podawano ondansetron w postaci syropu w dawce 8 mg łącznie z 2–4 mg deksametazonu doustnie w danich przeprowadzania chemioterapii.

Po chemioterapii obie grupy pacjentów otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie, dwa razy na dobę, przez 2 dni.

Nie było różnic w ogólnej częstości oraz rodzaju działań niepożądanych pomiędzy obiema leczonymi grupami.

Skuteczność ondansetronu badano u 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy w otwartym, nieporównawczym badaniu bez grupy kontrolnej (S3A40320). Wszystkie dzieci przed rozpoczęciem chemioterapii otrzymały trzy dawki 0,15 mg/kg 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 (S3A239) bez grupy kontrolnej badano skuteczność stosowania pojedynczej dożylniej dawki ondansetronu 0,15 mg/kg, 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 ślełą próbą, z grupą kontrolną placebo z udziałem 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek postkonceptyjny ≥ 44 tygodni, masa ciała ≥ 3 kg). Pacjenci włączeni do badania mieli być poddani właściwemu zabiegowi operacyjnemu w znieczuleniu ogólnym i ich status ASA wynosił ≤ III. W ciągu 5 minut od rozpoczęcia znieczulenia podano im pojedynczą dawkę ondansetronu 0,1 mg/kg. Odsetek pacjentów, u których wymioty wystąpiły przynajmniej raz w ciągu 24-godzinnego 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 ślełą 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 dla pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej i 4 mg/kg dla pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg; (liczba pacjentów n= 735)) lub grupy placebo (liczba pacjentów = 734). Badany lek 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 pacjentów pediatrycznych – 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	brak nudności	64	51	0,004
S3GT11	brak wymiotów	60	47	0,004

CR= brak przypadków wymiotów, użycie leków ratujących życie lub wykluczenie z badania.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu pozostają niezmienione po wielokrotnym podaniu.

a) Ogólna charakterystyka ondansetronu

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki 8 mg, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 30 mg/ml występuje po około 1,5 godziny. Przy dawkach powyżej 8 mg narażenie na ondansetron wzrasta w sposób większy niż proporcjonalny do dawki.

Średnia biodostępność u zdrowych ochotników płci męskiej po podaniu pojedynczej tabletki 8 mg wynosi około 55 do 60%.

Biodostępność w obecności pokarmu jest o 17% wyższa. Ten wzrost nie jest znaczący.

Po podaniu dożylnym ondansetronu uzyskuje się porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 70 – 76%. Teoretyczna objętość dystrybucji wynosi 2,5 l/kg.

Metabolizm

Ondansetron jest metabolizowany głównie w wątrobie przez różne enzymy cytochromu P450: CYP3A4, CYP1A2 i CYP2D6. Brak enzymu CYP2D6 (fenotyp 2D6 „osoby wolno metabolizującej”) nie ma wpływu na farmakokinetykę ondansetronu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane z kałem i moczem. Mniej niż 5% ondansetronu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Końcowy okres półtrwania ondansetronu po podaniu doustnym lub dożylnym jest w przybliżeniu taki sam i wynosi około 3 godziny.

Farmakokinetyka ondansetronu jest na ogół liniowa, z niewielkimi odchyleniami podczas fazy kumulacji do osiągnięcia stanu stacjonarnego.

b) Charakterystyka pacjentów

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

U pacjentów pediatrycznych 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 całkowitego płynu ustrojowego w organizmie noworodków i niemowląt oraz większą objętością dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

U pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 12 lat poddanych planowym zabiegom operacyjnym w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu zmniejszyły się w porównaniu z ich wartościami 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 i jest skuteczne w normalizowaniu ogólnoustrojowej ekspozycji u pacjentów pediatrycznych.

Tabela 4. Farmakokinetyka u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat

Badanie	Populacja pacjentów (dawka dożylna)	Wiek	N	AUC	CL	VD _{ss}	T _{1/2}
				(ng.u/ml)	(l/u/kg)	(l/kg)	(u)
				Średnia geometryczna			Średnia
S3A40319 ¹	Operacja (0,1 lub 0,2 mg/kg)	1-4 miesiące	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Operacja (0,1 lub 0,2 mg/kg)	5-24 miesiące	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 i S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Nowotwór/ operacja (0,15 mg/kg co 4 godziny/0,1 lub 0,2 mg/kg)	1-48 miesiące	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Operacja (2 mg lub 4 mg)	3-12 lat	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Nowotwór (0,15 mg/kg co 4 godziny)	4-18 lat	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Pojedyncza dawka dożylna ondansetronu: 0,1 lub 0,2 mg/kg

2 Farmakokinetyka populacyjna: 64% pacjentów z nowotworem i 36% pacjentów chirurgicznych

3 Szacunkowa populacja; AUC na podstawie dawki 0,15 mg/kg

4 Pojedyncza dawka dożylna ondansetronu: 2 mg (3-7 lat) lub 4 mg (8-12 lat)

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. Wartość ta powiązana była z wiekiem i była niższa u osób dorosłych niż u niemowląt i dzieci. Wartość klirensu powiązana była z masą ciała, 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. Ponieważ pacjenci w wieku poniżej 6 miesięcy otrzymują tylko pojedynczą dawkę w celu leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym, zmniejszona wartość klirensu prawdopodobnie nie będzie miała znaczenia klinicznego.

Osoby w podeszłym wieku

Wczesne badania kliniczne I fazy przeprowadzone u zdrowych ochotników w podeszłym wieku wykazały nieznaczne, zależne od wieku zmniejszenie klirensu oraz zwiększenie okresu półtrwania ondansetronu. Jednakże, duża zmienność osobnicza spowodowała znaczące nakładanie się parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami młodszymi (w wieku poniżej 65 lat) a osobami w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych). Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami młodszymi a pacjentami w podeszłym wieku włączonymi do badań klinicznych nad zastosowaniem ondansetronu w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów po chemioterapii.

Opierając się na nowszych danych dotyczących stężeń ondansetronu w osoczu oraz modelach opisujących zależność ekspozycji i odpowiedzi na leczenie, przewiduje się większy wpływ ondansetronu na odstęp QTcF u pacjentów w wieku 75 lat i starszych w porównaniu do młodych dorosłych po dożylnym podaniu ondansetronu. Przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące dawkowania roztworu do wstrzykiwań u pacjentów w wieku 65-75 lat i powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2). W przypadku produktów doustnych i czopków nie jest konieczne dostosowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens jest znacznie zmniejszony, z wydłużonym okresem półtrwania w fazie eliminacji (15-32 godziny) i biodostępnością po podaniu doustnym wynoszącą blisko 100% z powodu zmniejszonego metabolizmu przedukładowego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 31–60 ml/minutę), po dożylnym podaniu ondansetronu, zarówno ogólnoustrojowy klirens, jak i objętość dystrybucji są zmniejszone, co skutkuje dłuższym okresem półtrwania w fazie eliminacji (do 6,5 godziny po podaniu dożylnym i 7,1 godziny po podaniu doustnym). Ten wzrost nie ma znaczenia klinicznego. Badanie z udziałem pacjentów poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny < 15 ml/minutę) wykazało niezmienną farmakokinetykę ondansetronu (badanie między dializami).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane podczas konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Ondansetron i jego metabolity gromadzą się w mleku szczurów w stosunku mleko:osocze wynoszącym 5,2:1.

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików oraz w badaniach przed-

i pourodzeniowej toksyczności rozwojowej u szczurów nie stwierdzono znaczącego wpływu ondansetronu na matkę, rozwój potomstwa i zdolność rozrodczą. Dawki były około 6 i 24 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki doustnej u ludzi, w oparciu o powierzchnię ciała.

Badania z zastosowaniem sklonowanych ludzkich kanałów jonowych serca wykazały, że ondansetron w klinicznie istotnych stężeniach może wpływać na repolaryzację serca poprzez blokadę kanałów potasowych hERG. Zależne od dawki wydłużenie odstępu QT obserwowano w szczegółowym badaniu odstępu QT u ochotników (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalania odpowiedniego pH)
Kwas solny, stężony (do ustalania odpowiedniego pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

W opakowaniu zamkniętym

3 lata

Wstrzyknięcie

Produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu.

Infuzja

Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu rozcieńczonego rozpuszczalnikami zalecanymi w punkcie 6.6 wykazano w temperaturze 25 °C i 2-8°C przez 7 dni.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu spoczywa na użytkowniku. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania dotyczących temperatury.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego lub oranżowego szkła typu I.

2 ml:

Opakowanie: Pudełko kartonowe zawierające 10 ampulek.

Pudełko kartonowe zawierające 5 ampulek.

4 ml:

Opakowanie: Pudełko kartonowe zawierające 10 ampulek.

Pudełko kartonowe zawierające 5 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztworu nie wolno sterylizować w autoklawie.

Produkt leczniczy Ondansetron Accord do wstrzykiwań należy łączyć tylko z zalecanymi, poniżej wymienionymi roztworami:

0,9 % roztwór chlorku sodu do infuzji dożylnych (BP) (0,9% m/obj.)

5% roztwór glukozy do infuzji dożylnych (BP) (5% m/obj.)

10% roztwór mannitolu do infuzji dożylnych (BP) (10% m/obj.)

roztwór Ringera do infuzji dożylnych

0,3% roztwór chlorku potasu (0,3% m/obj.) i 0,9% roztwór chlorku sodu (0,9% m/obj.) do infuzji dożylnych (BP)

0,3% roztwór chlorku potasu (0,3% m/obj.) i 5% roztwór glukozy (5% m/obj.) do infuzji dożylnych (BP).

Stabilność produktu leczniczego Ondansetron Accord do wstrzykiwań po rozcieńczeniu zalecanymi roztworami wykazano dla stężeń 0,016 mg/ml i 0,64 mg/ml.

Badania zgodności przeprowadzono w workach do infuzji z zestawem do podawania z polichloru winyłu, polietylenowych workach do infuzji, w szklanych butelkach typu I i w strzykawkach polipropylenowych. Roztwory produktu leczniczego Ondansetron Accord do wstrzykiwań rozcieńczone w 10% roztworze mannitolu do wstrzykiwań, roztworze Ringera do wstrzykiwań, 0,3% roztworze chlorku potasu i 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, 0,3% roztworze chlorku potasu i 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań, 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań i 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań wykazały stabilność w workach do infuzji z polichloru winyłu i zestawach do podawania z polichloru winyłu, polietylenowych workach do infuzji, w szklanych butelkach typu I i w strzykawkach polipropylenowych.

Zgodność z innymi lekami: Produkt leczniczy Ondansetron Accord do wstrzykiwań może być podawany w infuzji dożylny przy użyciu 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań z szybkością 1 mg/godzinę, np. z wykorzystaniem worka do infuzji lub pompy infuzyjnej. Następujące leki mogą być podawane przez wspólny zestaw do infuzji dożylny z produktem leczniczym Ondansetron Accord do wstrzykiwań pod warunkiem, że stężenie ondansetronu mieści się w zakresie od 16 do 160 mikrogramów/ml (np. odpowiednio 8 mg w 500 ml i 8 mg w 50 ml):

Cisplatyna: roztwór o stężeniu do 0,48 mg/ml (np. 240 mg w 500 ml), podany w ciągu od 1 do 8 godzin.

Karboplatyna: roztwór o stężeniu od 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (np. 90 mg w 500 ml do 990 mg w 100 ml), podawany w czasie od 10 minut do 1 godziny.

Etopozyd: roztwór o stężeniu od 0,14 mg/ml do 0,25 mg/ml (np. 72 mg w 500 ml do 250 mg w 1 litrze), podany w czasie od 30 minut do 1 godziny.

Ceftazydym: dawki w zakresie od 250 mg do 2000 mg rozpuszczone w wodzie do wstrzykiwań zgodnie z zaleceniami wytwórcy (np. 2,5 ml wody dla 250 mg ceftazydymu i 10 ml dla 2 g ceftazydymu), podane we wstrzyknięciu dożylnym w ciągu około 5 minut.

Cyklofosfamid: dawki w zakresie od 100 mg do 1 g rozpuszczone w wodzie do wstrzykiwań (5 ml na 100 mg cyklofosfamidu) zgodnie z zaleceniami wytwórcy i podane we wstrzyknięciu dożylnym w ciągu około 5 minut.

Doksorubicyna: dawki w zakresie od 10 mg do 100 mg rozpuszczone w wodzie do wstrzykiwań (5 ml na 10 mg doksorubicyny) zgodnie z zaleceniami wytwórcy i podane we wstrzyknięciu dożylnym w ciągu około 5 minut.

Deksametazon: sól sodowa fosforanu deksametazonu w dawce 20 mg można podawać w dowolnym wstrzyknięciu dożylnym przez 2 do 5 minut przez łącznik do wspólnego drenu infuzyjnego, podający ondansetron w dawce 8 lub 16 mg rozpuszczonego w 50 - 100 ml właściwego roztworu infuzyjnego przez około 15 minut. Wykazano pełną zgodność roztworów soli sodowej fosforanu deksametazonu i ondansetronu, co uzasadnia podawanie obydwu leków w tym samym zestawie do infuzji dożylnej i uzyskanie stężeń mieszczących się w zakresie od 32 mg/ml do 2,5 mg/ml dla soli sodowej fosforanu deksametazonu oraz od 8 mg/ml do 0,75 mg/ml dla ondansetronu.

Roztwór przed użyciem (i po jego rozcieńczeniu) należy ocenić wzrokowo. Należy stosować wyłącznie roztwory zasadniczo wolne od cząstek stałych.

Rozcieńczone roztwory należy przechowywać w warunkach chroniących przed dostępem światła.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17589

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

16 grudnia 2010/ 13 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.06.2022