

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron B. Braun 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.

Każda ampułka 2 ml zawiera 4 mg ondansetronu.

Każda ampułka 4 ml zawiera 8 mg ondansetronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3,34 mg sodu w postaci sodu cytrynianu dwuwodnego i sodu chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią cytotoksyczną i radioterapią (CINV/RINV)
- Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego (PONV).

Dzieci

- Leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV) u dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych
- Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego (PONV) u dzieci w wieku 1 miesiąca i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ondansetron można podawać doustnie, pozajelitowo i doodbytniczo, aby droga podania i dawkowanie były jak najbardziej elastyczne. Niemniej jednak ten lek jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub domięśniowego.

Dawkowanie

Chemioterapia i radioterapia o działaniu wymiotnym

Siła wymiotnego działania leczenia przeciwnowotworowego zależy od dawki oraz zastosowanej kombinacji chemioterapii i radioterapii. Ustalając wielkość dawki należy wziąć pod uwagę ciężkość i siłę działania wymiotnego.

Dorośli

Zakres dawek ondansetronu w roztworze do wstrzykiwań wynosi 8 do 32 mg na dobę, a dawka dobierana jest w następujący sposób

- Chemioterapia i radioterapia o działaniu wymiotnym

Zalecana dawka dożylna lub domięśniowa ondansetronu wynosi 8 mg, podawanego jako powolne wstrzyknięcie przez okres nie krótszy niż 30 sekund lub krótkotrwały wlew przez 15 minut bezpośrednio przed terapią.

Leczenie doustne lub doodbytnicze jest zalecane w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii.

- Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym

Ondansetron okazał się równie skuteczny, gdy był podawany według następujących schematów dawkowania w ciągu pierwszych 24 godzin po chemioterapii:

- Ondansetron można podawać w pojedynczej dawce 8 mg poprzez powolne wstrzyknięcie dożylnie lub domięśniowo bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii.
- Dawki większe niż 8 mg i maksymalnie 16 mg ondansetronu mogą być rozcieńczane wyłącznie w 50-100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/v) lub innym wykazującym zgodność płynem do wlewów (patrz zgodność z roztworami do wlewów, punkt 6.6) i podawane we wlewie trwającym nie krócej niż 15 minut. Z uwagi na ryzyko wydłużenia odstępu QT, co uzależnione jest od wielkości dawki, nie należy podawać dawki pojedynczej większej niż 16 mg (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).
- W przypadku stosowania leku w chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym, dawkę 8 mg ondansetronu można podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym nie krócej niż 30 sekund lub wstrzyknięciu domięśniowym lub we wlewie trwającym nie krócej niż 15 minut bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Kolejne dawki dożylnie lub domięśniowe 8 mg należy podawać w odstępach nie dłuższych niż cztery godziny.

Skuteczność ondansetronu w chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym można polepszyć dodając pojedynczą dożylną dawkę 20 mg deksametazonu sodu fosforanu, podaną przed rozpoczęciem chemioterapii.

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym po pierwszych 24 godzinach, należy kontynuować leczenie ondansetronem w innej postaci doustnej lub doodbytniczej.

Dzieci: Nudności i wymioty wywołane chemioterapią u dzieci w wieku 6 miesięcy i powyżej oraz młodzieży

Dawkę w celu leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią można obliczyć na podstawie powierzchni ciała lub masy ciała – patrz poniżej. W trakcie badań klinicznych obejmujących dzieci ondansetron był podawany we wlewie dożylnym trwającym nie krócej niż 15 minut, po uprzednim rozcieńczeniu w 25 do 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub innym wykazującym zgodność płynem do wlewów (patrz Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania punkt 6.6). Dawkowanie uwzględniające masę ciała skutkuje wyższymi całkowitymi dawkami dobowymi w porównaniu z dawkowaniem według powierzchni ciała (punkty 4.4. i 5.1).

Ondansetron do wstrzykiwań należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu lub innym wykazującym zgodność płynem do wlewów (patrz punkt 6.6) i podawać we wlewie dożylnym trwającym nie krócej niż 15 minut. Brak jest danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ondansetronu w zapobieganiu opóźnionym lub przedłużonym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią u dzieci. Brak jest danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania leku Ondansetron w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych radioterapią u dzieci.

Dawkowanie według powierzchni ciała:

Ondansetron należy podawać w postaci pojedynczej dawki dożylnej 5 mg/m² pc. bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Dawka dożylna nie może przekroczyć 8 mg. Podawanie leku w dawce doustnej można rozpocząć po dwunastu godzinach i kontynuować przez okres do 5 dni (Tabela 1).

Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki dla dorosłych równej 32 mg.

Tabela 1: Dawkowanie dostosowane do powierzchni ciała dla pacjentów poddawanych chemioterapii – Dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzież

Powierzchnia ciała	Dzień 1^(a,b)	Dni 2-6^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² dożylnie plus 2 mg w postaci płynu doustnego po 12 godzinach	2 mg doustnie w postaci płynu co 12 godzin
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² dożylnie plus 4 mg doustnie w postaci płynu lub tabletki po 12 godzinach	4 mg doustnie w postaci płynu lub tabletki co 12 godzin
> 1,2 m ²	5 mg/m ² dożylnie lub 8 mg dożylnie plus 8 mg doustnie w postaci płynu lub tabletki po 12 godzinach	8 mg doustnie w postaci płynu lub tabletki co 12 godzin

a Dawka dożylna nie może przekroczyć 8 mg.

b Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki dla dorosłych równej 32 mg

Dawkowanie według masy ciała:

Dawkowanie dostosowane do masy ciała skutkuje wyższymi całkowitymi dawkami dobowymi w porównaniu z dawkowaniem dostosowanym do powierzchni ciała (punkty 4.4. i 5.1).

Ondansetron należy podawać w postaci pojedynczej dawki dożylnej 0,15 mg/kg mc. bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Dawka dożylna nie może przekroczyć 8 mg. Dwie dodatkowe dawki można podać dożylnie w odstępach 4 godzinnych. Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki dla dorosłych równej 32 mg.

Podawanie leku w dawce doustnej można rozpocząć po dwunastu godzinach i kontynuować przez okres do 5 dni (Tabela 2).

Tabela 2: Dawkowanie dostosowane do masy ciała dla pacjentów poddawanych chemioterapii – Dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzież

Waga	Dzień 1 ^(a,b)	Dni 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. co 4 godziny	2 mg doustnie w postaci płynu co 12 godzin
> 10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. co 4 godziny	4 mg doustnie w postaci płynu lub tabletki co 12 godzin

a Dawka dożylna nie może przekroczyć 8 mg.

b Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki dla dorosłych równej 32 mg

Osoby w podeszłym wieku

Przed podaniem dożylnym lek ondansetron należy rozcieńczyć w 50-100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9% w/v) lub innym wykazującym zgodność płynem do wlewów (patrz punkt 6.6) i podawane we wlewie trwającym nie krócej niż 15 minut.

W przypadku pacjentów w wieku 65 do 74 lat można stosować ten sam schemat dawkowania jak u pacjentów dorosłych.

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 lat dożylna dawka początkowa ondansetronu nie powinna przekraczać 8 mg. Po podaniu dawki początkowej 8 mg można podać dwie kolejne dawki dożylne 8 mg, przy czym odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż cztery godziny (patrz punkt 5.2). Patrz również “Szczególne populacje pacjentów”.

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego (PONV)

Dorośli

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego zalecana dawka ondansetronu wynosi 4 mg w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowo lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym w trakcie wprowadzania do znieczulenia.

Leczenie występujących pooperacyjnych nudności i wymiotów

W celu leczenia występujących nudności i wymiotów pooperacyjnych zaleca się podanie pojedynczej dawki 4 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym.

Dzieci: dzieci w wieku 1 miesiąca i powyżej oraz młodzież

- Zapobieganie PONV

W celu zapobiegania pooperacyjnym nudnościom i wymiotom w pediatrii u pacjentów operowanych w ogólnym znieczuleniu, ondansetron można podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (nie krótszym niż 30 sekund) w dawce 0,1 mg/kg mc. do maksimum 4 mg, przed, w momencie albo po rozpoczęciu znieczulenia.

- Leczenie PONV

W celu leczenia nudności i wymiotów występujących u dzieci operowanych w ogólnym znieczuleniu, ondansetron można podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (nie krótszym niż 30 sekund) w dawce 0,1 mg/kg mc. do maksimum 4 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Liczba doniesień na temat stosowania ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku jest niewielka, jednakże ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów powyżej 65 lat leczonych chemioterapią.

Patrz również “Szczególne populacje pacjentów”.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby dochodzi do znacznego zmniejszenia klirensu ondansetronu i znacznego wydłużenia okresu jego półtrwania. W takich przypadkach nie należy przekraczać dziennej dawki równej 8 mg.

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem sparteiny /debryzochiny

Okres półtrwania ondansetronu nie ulega zmianie u osób, które wolno metabolizują sparteinę i debryzochinę. W związku z tym u takich pacjentów otrzymujących wielokrotne dawki, narażenie na działanie leku nie różni się od poziomu ogółu populacji. Nie ma konieczności modyfikacji dobowej dawki czy częstości podawania leku.

Droga podania

Podanie dożylnie lub domięśniowe

Do wstrzykiwania dożylnego lub domięśniowego lub do wlewu dożylnego po uprzednim rozcieńczeniu

Instrukcje dot. rozcieńczenia produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ondansetron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne podawanie apomorfiny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano reakcje uczuleniowe u pacjentów, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃.

Ponieważ ondansetron może wydłużać czas pasażu jelitowego, pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit należy obserwować po podaniu leku.

Zaburzenia oddychania należy leczyć symptomatycznie, a lekarze winni zwracać szczególną uwagę na takie przypadki, gdyż mogą być to oznaki reakcji nadwrażliwości.

W zależności od wielkości dawki ondansetron wydłuża odstęp QT (patrz farmakologia kliniczna). Dodatkowo, w ramach badań preestracyjnych, donoszono o przypadkach Torsade de Pointes po podaniu ondansetronu. Należy unikać podawania ondansetronu pacjentom z syndromem wrodzonego wydłużenia odstępu QT. Ondansetron należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom, u których stwierdzono lub jest możliwe wydłużenie odstępu QT, w tym pacjenci z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, z niewydolnością serca, bradykardią lub pacjenci przyjmujący leki wydłużające odstęp QT lub zaburzające równowagę elektrolitową. Patrz punkt 4.5.

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

Przed podaniem ondansetronu należy skorygować hipokaliemię i hipomagnezemię.

W trakcie badań porejestacyjnych obejmujących pacjentów z zespołem serotoninowym (w tym zaburzony stan psychiczny, niestabilność autonomiczna i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po równoczesnym podaniu ondansetronu i innych leków serotoninergicznych (w tym selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny (SNRI)). Jeśli równoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotoninergicznych jest klinicznie wskazane, zaleca się monitorowanie stanu pacjenta.

U pacjentów poddawanych zabiegowi adenotonsylektomii zapobieganie wystąpieniu nudności i wymiotów przez podanie ondansetronu może maskować krwawienie utajone. Z tego powodu należy dokładnie obserwować takich pacjentów po podaniu ondansetronu.

Dzieci:

Pacjenci w wieku dziecięcym otrzymujący ondansetron równocześnie ze środkami chemioterapeutycznymi, które wykazują toksyczne działanie na wątrobę powinni być ściśle obserwowani celem wykrycia zaburzeń czynności wątroby.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

Przy obliczaniu dawki na podstawie masy ciała i podawaniu trzech dawek w odstępach 4-godzinnych, całkowita dawka dobową będzie większa niż w przypadku podawania jednej pojedynczej dawki 5 mg/m² pc., po której leczenie kontynuowane jest dawką doustną. Porównywalna skuteczność tych dwóch schematów dawkowania nie została oceniona w badaniach klinicznych. Porównania między badaniami wskazują na podobną skuteczność obu schematów dawkowania (punkt 5.1).

Produkt leczniczy zawiera 3,34 mg sodu na ml, co odpowiada 0,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, by ondansetron podawany razem z innymi lekami indukował lub hamował ich metabolizm. Specyficzne badania wykazały, że ondansetron nie wchodzi w interakcję z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanilem, tramadolem (metabolizm), morfiną, lignokainą, propofolem i tiopentalem.

Tramadol

Na drodze mechanizmu zależnego od serotoniny tramadol częściowo zmienia działanie analgetyczne. W związku z tym, że ondansetron jest antagonistą receptora 5HT₃, można spodziewać się zaburzenia potencjału analgetycznego. Dodatkowo dane z niewielkich badań wskazują, że ondansetron może zmniejszać działanie znieczulające tramadolu.

Leki hamujące działanie cytochromu P450

Ondansetron jest metabolizowany przez kilka enzymów wątrobowych cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Ze względu na mnogość enzymów metabolicznych, które mogą metabolizować ondansetron, inhibicja enzymu lub zmniejszona aktywność jednego z enzymów (np. brak genetyczny CYP2D6) jest normalnie wyrównywana przez inne enzymy i powinna prowadzić do małej lub nieznaczającej zmiany w całkowitym klirensie ondansetronu lub zapotrzebowaniu na dawkę.

Induktory CYP3A4:

U pacjentów leczonych silnymi induktorami CYP3A4 (tzn. fenytoiną, karbamazepiną i ryfampicyną) klirens po podaniu doustnym ondansetronu był zwiększony, a stężenie ondansetronu we krwi było zmniejszone.

Leki wydłużające odstęp QT (np. antracykliny)

Stosowanie ondansetronu w połączeniu z lekami wydłużającymi odstęp QT może prowadzić do dodatkowego wydłużenia odstępu QT. Równoczesne stosowanie ondansetronu i leków kardiotoksycznych, (np. antracyklin takich jak deksorubicyna czy daunorubicyna, lub trastuzamabu), antybiotyków (takich jak erytromycyna lub ketokonazol), leków przeciwarytmicznych (takich jak amiodaron) i leków beta-adrenolitycznych (takich jak atenolol lub tymolol) może zwiększać ryzyko arytmii (punkt 4.4).

Leki serotonergiczne (w tym SSRI i SNRI)

Po wprowadzeniu do obrotu otrzymano zgłoszenia opisujące pacjentów z zespołem serotoninowym (w tym zaburzony stan psychiczny, niestabilność autonomiczna i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po równoczesnym podaniu ondansetronu i innych leków serotonergicznych (w tym SSRI oraz SNRI). (Patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Apomorfina

W związku ze zgłoszeniami dotyczącymi głębokiego niedociśnienia i utraty przytomności w przypadku jednoczesnego podawania ondansetronu i chlorowodoru apomorfiny, równoczesne podawanie apomorfiny jest przeciwwskazane.

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 powiązane 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.

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Karmienie piersią:

Badania na zwierzętach wykazały, że ondansetron przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

Dlatego zaleca się, aby matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie badań psychomotorycznych nie potwierdzono niekorzystnego wpływu ondansetronu, ani nie stwierdzono, by wywoływał on sedację. Biorąc pod uwagę farmakologię ondansetronu nie należy spodziewać się negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W związku z tym uważa się, że Ondansetron B. Braun 2 mg/ml nie wywiera lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zastosowano następującą terminologię częstości występowania:

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: ($< 1/10\ 000$).

Nie znana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zdarzenia bardzo częste, częste i niezbyt częste zostały na ogół określone w oparciu o wyniki badań klinicznych oryginalnego produktu leczniczego. Uwzględniono częstość występowania dla placebo. Zdarzenia rzadkie i bardzo rzadkie zostały na ogół określone w oparciu o spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu oryginalnego produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę standardowe zalecane dawki ondansetronu oszacowano następujące częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego, czasem ciężkie, w tym anafilakcja. Reakcje anafilaktyczne mogą być śmiertelne.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Niezbyt często: Bezwolne zaburzenia ruchowe takie jak reakcje pozapiramidowe, np. napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek /reakcje dystoniczne i dyskineza bez definitywnych dowodów na trwały stan kliniczny, oraz zaobserwowano napady (np., drgawki epileptyczne), chociaż nieznanym jest farmakologiczny mechanizm mogący wytłumaczyć udział ondansetronu w ich wywołaniu.

Rzadko: Zawroty głowy w trakcie szybkiego podania dożylnego

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: Depresja

Zaburzenia oka

Rzadko: Tymczasowe zaburzenia widzenia (np., zamazane widzenie) występujące zwykle podczas szybkiego podania dożylnego.

Bardzo rzadko: Przejściowa ślepotą, występująca zwykle podczas podania dożylnego. Większość zgłoszonych przypadków ślepoty ustępowała w ciągu 20 minut. Większość z tych pacjentów otrzymywała leki chemioterapeutyczne, w tym cisplastynę. Niektóre przypadki przejściowej ślepoty zgłaszano jako pochodzenia korowego.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej z lub bez obniżenia odcinka ST, zaburzenia rytmu serca i bradykardia. Zaburzenia rytmu serca mogą być śmiertelne w skutkach u niektórych pacjentów.

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

Nieznana: niedokrwienie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: Uczucie „uderzenia krwi” lub gorąca.

Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Wiadomo, że ondansetron przedłuża czas pasażu jelitowego i dlatego może powodować zaparcia u niektórych pacjentów.

Zaburzenia wątrobowe i dróg żółciowych

Niezbyt często: Bezobjawowe zwiększenie wyników badania czynności wątroby. Reakcje te były często obserwowane u pacjentów poddanych chemioterapii cisplatyną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Reakcje alergiczne wokół miejsca wstrzyknięcia (np. wysypka, pokrzywka, swędzenie).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia dożylnego.

Dzieci

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był porównywalny do profilu obserwowanego u 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

PL-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

Jak dotychczas jest niewiele danych na temat przedawkowania ondansetronu. Niemniej jednak w większości przypadków objawy były podobne do tych, które występowały u pacjentów otrzymujących normalne dawki (patrz punkt 4.8). Zaobserwowane objawy obejmują zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i epizody naczynioruchowe z przejściowym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. W każdym przypadku objawy ustępowały całkowicie.

Ondansetron wydłuża odstęp QT, przy czym wydłużenie te zależne jest od wielkości dawki. W razie 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 specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania ondansetronu. Dlatego też we wszystkich przypadkach podejrzenia przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom; antagoniści receptora serotoninowego 5HT₃

Kod ATC: A04AA01

Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptora 5HT₃ (5-hydroksytryptaminy). Dokładny mechanizm działania w hamowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Środki chemioterapeutyczne i radioterapia mogą powodować uwalnianie 5HT w jelicie cienkim, zapoczątkowując odruch wymiotny w następstwie pobudzenia dośrodkowych włókien nerwu błędnego przez receptory 5HT₃. Ondansetron blokuje inicjowanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwalnianie 5HT w area postrema, zlokalizowanej na dnie IV komory, co może wywołać wymioty także na drodze pobudzenia ośrodkowego. Zatem działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemioterapią i radioterapią wynika prawdopodobnie z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Chociaż mechanizm działania ondansetronu w nudnościach i wymiotach okresu pooperacyjnego nie jest znany, to może on być podobny do działania w nudnościach i wymiotach wywołanych środkami cytotoksycznymi. Ondansetron nie zmienia stężeń prolaktyny w osoczu.

Efekt farmakodynamiczny

Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy nie jest ustalona.

Wpływ ondansetronu na wydłużenie odstępu QT oceniono w randomizowanym kontrolowanym badaniu z podwójną ślepą próbą, w ramach którego podawano placebo i moksifloksacyne. Badanie objęło 58 zdrowych mężczyzn i kobiet. Ondansetron w dawkach 8 mg i 32 mg podawano we wlewie dożylnym przez okres 15 minut. Przy najwyższej dawce testowej 32 mg maksymalna średnia (limit górny 90% CI) różnica w długości odstępu QT cF w porównaniu z grupą placebo po korekcie linii podstawowej wyniosła 19,6 (21,5) msek. Przy najniższej dawce testowej 8 mg maksymalna średnia (limit górny 90% CI) różnica w długości odstępu QT cF w porównaniu z grupą placebo po korekcie linii podstawowej wyniosła 5,8 (7,8) msek. W niniejszym badaniu nie mierzono wartości QT cF większych niż 480 msek i nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT cF powyżej 60 msek. Nie stwierdzono znaczących zmian w zmierzonych za pomocą elektrokardiografii odstępów PR lub QRS.

Dzieci

Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię

Skuteczność ondansetronu w leczeniu wymiotów i nudności wywołanych przez chemioterapię przeciwnowotworową oceniono w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 415 pacjentów w wieku od 1 roku do 18 lat (S3AB3006). W dniu podania chemioterapii pacjenci otrzymywali ondansetron 5 mg/m² pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie po 8-12 godzinach lub ondansetron 0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie po 8-12 godzinach. Po zakończeniu chemioterapii obie grupy otrzymały 4 mg ondansetronu doustnie w postaci płynu dwa razy na dobę przez 3 dni. W dniu chemioterapii, w którym wystąpiły najcięższe działania niepożądane, wymioty powstrzymane zostały w 49% (5 mg/m² pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie) lub w 41% przypadków (0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie). Po zakończeniu chemioterapii obie grupy otrzymały 4 mg ondansetronu doustnie w postaci płynu dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie stwierdzono różnicy w ogólnej częstości ani naturze działań niepożądanych pomiędzy dwiema badanymi grupami.

Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą z kontrolą placebo (S3AB4003) obejmujące 438 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat wykazało całkowite powstrzymanie wymiotów w najgorszym dniu chemioterapii:

- u 73% pacjentów, kiedy ondansetron był podawany dożylnie w dawce 5 mg/m² pc. w skojarzeniu z 2-4 mg deksametazonu doustnie;
- u 71% pacjentów, kiedy ondansetron był podawany w postaci doustnego płynu w dawce 8 mg + 2-4 mg deksametazonu doustnie w dni chemioterapii.

Po zakończeniu chemioterapii obie grupy otrzymały 4 mg ondansetronu doustnie w postaci płynu dwa razy na dobę przez 2 dni.

Nie stwierdzono różnicy w ogólnej częstości ani naturze działań niepożądanych pomiędzy dwiema badanymi grupami.

Skuteczność ondansetronu u 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy zbadano w otwartym, nieporównawczym badaniu z jednym ramieniem (S3A40320). Wszystkie dzieci otrzymały trzy dawki ondansetronu po 0,15 mg/kg mc. dożylnie, podawane 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie po czterech i po ośmiu godzin od podania pierwszej dawki. Całkowite powstrzymanie wymiotów uzyskano u 56% pacjentów.

Inne otwarte, nieporównawcze badanie z jednym ramieniem (S3A239) oceniło skuteczność jednej dawki ondansetronu 0,15 mg/kg mc. dożylnie, po której podano dwie doustne dawki ondansetronu 4 mg u dzieci w wieku < 12 lat i 8 mg u dzieci w wieku ≥ 12 lat (ogólna liczba dzieci n= 28). Całkowite powstrzymanie wymiotów uzyskano u 42% pacjentów.

Nudności i wymioty pooperacyjne

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu w zapobieganiu pooperacyjnym nudnościom i wymiotom zbadano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmującym 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek postkonceptyjny ≥ 44 tygodnie, masa ciała ≥ 3 kg). Pacjenci objęci badaniem mieli być poddani planowanej operacji w znieczuleniu ogólnym, a ich stan przedoperacyjny według klasyfikacji ASA wynosił ≤ III. Pacjentom podano pojedynczą dawkę ondansetronu 0,1 mg/kg mc. w ciągu pięciu minut po rozpoczęciu znieczulenia. Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod wymiotów w okresie 24-godzinny (analiza ITT) był wyższy w grupie przyjmującej placebo niż w grupie otrzymującej ondansetron ((28% w porównaniu do 11%, p < 0,0001).

Przeprowadzono cztery badania z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmujące 1469 pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 2 do 12 lat) poddawanych znieczuleniu ogólnemu. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej pojedyncze dawki ondansetronu dożylnie (0,1 mg/kg mc. dla dzieci o masie ciała 40 kg lub mniejszej, 4 mg dla dzieci o masie ciała powyżej 40 kg; liczba pacjentów = 735)) lub do grupy przyjmującej placebo (liczba pacjentów = 734). Ondansetron podawano przez co najmniej 30 sekund, bezpośrednio przed lub po rozpoczęciu znieczulenia. Ondansetron był znacząco bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nudności i wymiotów. Wyniki powyższych badań są zestawione w Tabeli 3.

Tabela 3 Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów pooperacyjnych – Odpowiedź terapeutyczna po 24 godzinach

Badanie	Punkt końcowy	Ondansetron %	Placebo %	Wartość-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 epizodów wymiotów, ratowanie lub wycofanie

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu nie ulegają zmianie przy wielokrotnym podawaniu.

Nie ustalono bezpośredniej korelacji między stężeniem w osoczu, a działaniem przeciwwymiotnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, ondansetron jest biernie i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę (biodostępność na poziomie około 60%). Maksymalne stężenie leku w osoczu wynosi 30 ng/ml i występuje w ciągu około 1,5 godziny po podaniu dawki 8 mg. Dla dawek powyżej 8 mg wzrost stężenia ondansetronu w organizmie jest większy niż proporcjonalny; może to odzwierciedlać pewną redukcję efektu pierwszego przejścia przez wątrobę przy wyższych dawkach doustnych. Biodostępność po podaniu doustnym jest nieznacznie zwiększona podczas obecności pokarmu, ale związki zobojętniające kwas nie mają na nią wpływu.

Dożylny wlew ondansetronu w dawce 4 mg podany przez 5 minut powoduje maksymalne stężenie leku w osoczu równe około 65 ng/ml. Po domięśniowym podaniu ondansetronu, maksymalne stężenie leku w osoczu wynosi około 25 ng/ml i występuje w ciągu 10 minut od wstrzyknięcia.

Dystrybucja

Rozmieszczenie ondansetronu po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym jest podobne, przy stałej objętości dystrybucji równej około 140 l. Po podaniu domięśniowym i dożylnym ondansetronu występuje taka sama ekspozycja w organizmie.

Ondansetron wiąże się z białkami w umiarkowanym stopniu (70-76%).

Biotransformacja

Ondansetron jest usuwany z krążenia układowego głównie przez metabolizm w wątrobie na wielu szlakach enzymatycznych. Brak enzymu CYP2D6 (polimorfizm debryzochinowy) nie wpływa na farmakokinetykę ondansetronu.

Eliminacja

Mniej niż 5% wchłoniętej dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w surowicy wynosi około 3 godzin.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach pacjentów

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

U dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy (n=19) poddanych operacji, klirens normalizowany względem masy ciała był około 30% wolniejszy niż u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy (n=22) ale porównywalny z obserwowanym u pacjentów w wieku od 3 do 12 lat. Okres półtrwania u populacji pacjentów w wieku od 1 do 4 miesięcy wynosił średnio 6,7 godziny w porównaniu do 2,9 godziny u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy i od 3 do 12 lat. Różnicę w parametrach farmakokinetycznych w grupie pacjentów w wieku od 1 do 4 miesięcy można częściowo wyjaśnić wyższą zawartością całkowitej wody w organizmie u noworodków i niemowląt i wyższą objętością dystrybucji dla leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

U dzieci w wieku od 3 do 12 lat poddawanych planowanej operacji w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości zarówno dla klirensu jak i objętości dystrybucji ondansetronu były obniżone w porównaniu z wartościami u pacjentów dorosłych. Oba parametry wzrastały liniowo wraz z masą ciała i w wieku 12 lat były zbliżone do wartości dla osób dorastających. Kiedy klirens i objętości dystrybucji znormalizowano względem masy ciała, wartości tych parametrów były podobne w różnych grupach wiekowych. Stosowanie dawek w zależności od masy ciała kompensuje różnice powiązane z wiekiem i jest skuteczne w normalizowaniu stężenia leku w organizmie dzieci.

Analizę parametrów farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono u 428 pacjentów (pacjenci leczeni przeciwnowotworowo, pacjenci operowani i zdrowi ochotnicy) w wieku od 1 miesiąca do 44 lat po dożylnym podaniu ondansetronu. W oparciu o tę analizę, ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po doustnym lub dożylnym podaniu ondansetronu dzieciom i młodzieży była porównywalna do dorosłych, za wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy. Objętość była powiązana z wiekiem i była niższa u dorosłych niż u niemowląt i dzieci. Klirens był zależny od masy ciała ale nie od wieku, z wyjątkiem niemowląt w grupie wiekowej od 1 do 4 miesięcy. Trudno jest stwierdzić czy doszło do dodatkowego obniżenia klirensu zależnego od wieku u niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy, czy była to po prostu zmienność nieodłącznie związana z małą liczbą pacjentów w tej grupie wiekowej objętych badaniem. Ponieważ pacjentom w wieku poniżej 6 miesięcy podaje się tylko pojedynczą dawkę w leczeniu nudności i wymiotów pooperacyjnych, istnieje małe prawdopodobieństwo, by obniżony klirens był znaczący klinicznie.

Pacjenci w podeszłym wieku

We wczesnych badaniach fazy I obejmujących zdrowych ochotników w podeszłym wieku wykazano nieznaczne, zależne od wieku zmniejszenie klirensu oraz zwiększenie okresu półtrwania ondansetronu. Jednakże znaczna zmienność międzyosobnicza spowodowała znaczące nakładanie się parametrów farmakokinetycznych u młodszych (< 65 lat) i starszych pacjentów (≥ 65 lat), nie zaobserwowano też ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pomiędzy grupami młodszych i starszych pacjentów z chorobą nowotworową włączonych do badań klinicznych obejmujących CINV, które uzasadniałyby zalecanie odmiennego schematu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Biorąc pod uwagę najnowsze modelowania stężenia w osoczu oraz zależności odpowiedzi od ekspozycji dla ondansetronu, przewiduje się większy wpływ na QTcF u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u młodszych dorosłych pacjentów. Podano specjalne informacje na temat dawkowania u pacjentów w wieku ponad 65 lat i ponad 75 lat (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-60 ml/min) zarówno klirens ogólnoustrojowy, jak i objętość dystrybucji są zmniejszone po dożylnym podaniu ondansetronu, powodując nieznaczne i nieznaczające klinicznie wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godz.). Badanie obejmujące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek wymagających systematycznych hemodializ (badanych w okresach pomiędzy dializami) wykazało, że farmakokinetyka ondansetronu podawanego dożylnie jest zasadniczo niezmienną.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, po doustnym, dożylnym lub domięśniowym podaniu leku klirens ondansetronu jest znacznie zmniejszony, okres półtrwania wydłużony (15-32 godz.), a biodostępność po podaniu doustnym zbliża się do 100% ze względu na zmniejszony metabolizm.

Różnice w zależności od płci

Obserwuje się różnice w dyspozycji ondansetronu w zależności od płci. U kobiet po doustnym podaniu wchłanianie jest większe, mniejszy klirens i mniejsza objętość dystrybucji niż u mężczyzn (z poprawką na masę ciała).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych nie wykryto żadnych szczególnych zagrożeń dla ludzi, w oparciu o rutynowe badania bezpieczeństwa, farmakologii, toksyczności wielokrotnych dawek, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozrodczość.

Ondansetron i jego metabolity gromadzą się w mleku szczurów, stosunek stężeń mleko/osocze wynosił 5,2:1.

Badanie na sklonowanych ludzkich kanałach jonowych serca wykazały, że ondansetron może wpływać na repolaryzację serca poprzez blokadę kanałów potasowych HERG. Znaczenie kliniczne tego wyniku jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego leku z innymi lekami, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem:

Szklane ampułki o pojemności 2 ml: 36 miesięcy

Szklane ampułki o pojemności 4 ml: 24 miesiące

Ampułki z polietylenu (LDPE): 24 miesiące

Wstrzyknięcie:

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć natychmiast.

Infuzja:

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, okres i warunki przechowywania rozcieńczonego produktu przed użyciem są ustalane przez użytkownika i zazwyczaj nie przekraczają 24 godzin w temp. 2 do 8°C, chyba, że rozcieńczenie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

Rozcieńczone roztwory należy przechowywać z dala od światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułki z polietylenu (LDPE): Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Szklane ampułki: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

Warunki przechowywania dla rozcieńzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Ampułki z bezbarwnego szkła typu I o zawartości 2 ml, 4 ml
dostarczane w opakowaniach zawierających 5 x 2 ml, 10 x 2 ml
5 x 4 ml, 10 x 4 ml
- Ampułki z polietylenu (LDPE) o zawartości 4 ml
dostarczane w opakowaniach zawierających 20 x 4 ml

Ampułki wykonane z LDPE są specjalnie przystosowane do strzykawk wyposażonych w złącza Luer lock i Luer fit.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Po użyciu opakowanie i pozostałości produktu leczniczego należy wyrzucić.

Przed użyciem (również po rozcieńczeniu) należy ocenić roztwór wizualnie. Do użycia nadaje się jedynie przezroczysty roztwór praktycznie pozbawiony nierozpuszczalnych cząstek.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczenie

Ondansetron 2 mg/ml można rozcieńczać z następującymi roztworami do wlewów, do osiągnięcia wartości stężenia ondansetronu wyszczególnionych w punkcie 4.2:

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)

Roztwór Ringera

Uwaga:

Roztworu do wstrzykiwań nie wolno sterylizować w autoklawie!

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15717

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07. 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.03.2016

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-04-08