

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron B. Braun, 0,08 mg/ml, roztwór do infuzji

Ondansetron B. Braun, 0,16 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ondansetron B. Braun, 0,08 mg/ml, roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,08 mg ondansetronu (*Ondansetronum*) w postaci ondansetronu chlorowodoru dwuwodnego.

Każda butelka 100 ml zawiera 8 mg ondansetronu.

Ondansetron B. Braun, 0,16 mg/ml, roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,16 mg ondansetronu (*Ondansetronum*) w postaci ondansetronu chlorowodoru dwuwodnego.

Każda butelka 50 ml zawiera 8 mg ondansetronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml roztworu do infuzji zawiera 3,57 mg sodu w postaci sodu cytrynianu dwuwodnego i sodu chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

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 i młodzież

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ondansetron dostępny jest w postaciach do stosowania doustnego, pozajelitowego i doodbytniczego, co umożliwi elastyczność w dawkowaniu i wyborze drogi podawania. Jednakże ten produkt przewidziany jest tylko do podawania dożylnego.

Dawkowanie

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią lub radioterapią

Siła wymiotnego działania leczenia przeciwnowotworowego zależy od dawki oraz zastosowanej kombinacji chemioterapii i radioterapii. Schemat dawkowania powinien być określony w zależności od siły wymiotnego działania leczenia.

Dorośli

Zakres dawek ondansetronu w roztworze do wstrzykiwań lub we wlewie wynosi 8 do 32 mg na dobę, a dawka powinna być dobierana w następujący sposób.

- *Chemioterapia i radioterapia o działaniu wymiotnym*
Zalecana dawka ondansetronu wynosi 8 mg, podawanego jako infuzja dożylna przez 15 minut bezpośrednio przed terapią.
Zaleca się leczenie postacią doustną lub doodbytniczną 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 dożylnego lub domięśniowego w ciągu pierwszych 24 godzin po chemioterapii:
 - Ondansetron może być podany jako pojedyncza dawka 8 mg poprzez infuzję dożylną przez 15 minut bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii.
 - Dawki większe od 8 mg i nieprzekraczające 16 mg ondansetronu mogą być podawane tylko w infuzji trwającej co najmniej 15 minut. Nie wolno podawać dawki jednorazowej przekraczającej 16 mg z uwagi na zależne od dawki zwiększenie ryzyka wydłużenia odstępu QT (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).Przy chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym dawka 8 mg ondansetronu może być podana w krótkotrwałej infuzji dożylny trwającej 15 minut bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie dwie dalsze dawki dożylne 8 mg w odstępach co najmniej czterech godzin.

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

Jako profilaktykę opóźnionych lub przedłużających się wymiotów po pierwszych 24 godzinach zaleca się podawanie doustne lub doodbytnicze.

Dzieci i młodzież: CINV u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

Dawkę w celu leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią można obliczyć na podstawie powierzchni ciała lub masy ciała – patrz poniżej. W badaniach klinicznych obejmujących dzieci ondansetron podawany był w infuzji dożylny rozcieńczony w 25 do 50 ml soli fizjologicznej lub innego kompatybilnego płynu do infuzji trwającej co najmniej 15 minut. Ponieważ ten produkt leczniczy ma postać gotowego do użycia ondansetronu, nie ma potrzeby jego dalszego rozcieńczenia. Dawkowanie uwzględniające masę ciała skutkuje wyższymi całkowitymi dawkami dobowymi w porównaniu z dawkowaniem według powierzchni ciała (punkty 4.4 i 5.1).

Ondansetron do infuzji należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 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 ondansetronu w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych radioterapią u dzieci.

Dawkowanie według powierzchni ciała

Ondansetron należy podawać w postaci pojedynczej dawki dożylniej 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
$\geq 0,6$ 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. Całkowite dawki dobowe nie mogą 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 dożylniej 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 godzin.

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

Masa ciała	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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wszystkie dawki podawane dożylnie powinny być podawane w infuzji trwającej co najmniej 15 minut. U **pacjentów w wieku 65 do 74 lat** można stosować schemat dawkowania dla dorosłych.

U **pacjentów w wieku 75 lat i starszych** początkowa dożylna dawka ondansetronu nie powinna przekraczać 8 mg. Po początkowej dawce 8 mg można podać dwie kolejne dożylnie dawki 8 mg w odstępach co najmniej 4 godzin (patrz punkt 5.2).

Patrz również „Szczególne populacje pacjentów”.

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego (PONV)

Dorośli

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego

Zalecana dawka ondansetronu w profilaktyce PONV to jednorazowa dawka 4 mg podana w krótkotrwałej infuzji dożylniej podczas 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 krótkotrwałej infuzji dożylniej.

Dzieci i młodzież: dzieci w wieku 1 miesiąca i powyżej oraz młodzież

Ondansetron należy podawać w dożylniej infuzji trwającej co najmniej 15 minut.

- Zapobieganie PONV

W celu zapobiegania pooperacyjnym nudnościom i wymiotom w pediatrii u pacjentów operowanych w ogólnym znieczuleniu, ondansetron można podać w krótkotrwałej infuzji dożylniej w dawce 0,1 mg/kg mc. do maksimum 4 mg, przed, w momencie albo po rozpoczęciu znieczulenia.

- Leczenie PONV po operacji

W celu leczenia nudności i wymiotów występujących u dzieci operowanych w ogólnym znieczuleniu, ondansetron można podać w krótkotrwałej infuzji dożylniej w dawce 0,1 mg/kg mc. do maksimum 4 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Liczba doniesień na temat stosowania ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu PONV 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 zaburzoną 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 nie różni się od poziomu ogółu populacji. Nie ma konieczności modyfikacji dobowej dawki czy częstości podawania leku.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ondansetron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z apomorfina (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Zdarzenia ze strony układu oddechowego należy leczyć objawowo; lekarze powinni zwracać na nie szczególną uwagę, jako na zdarzenia poprzedzające reakcje nadwrażliwości.

Ondansetron wydłuża odstęp QT w sposób zależny od dawki (patrz punkt „Farmakologia kliniczna”). Ponadto po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano przypadki zaburzeń typu torsades de pointes u pacjentów stosujących ondansetron. Należy unikać stosowania ondansetronu u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT. Ondansetron należy stosować z ostrożnością u pacjentów, u których doszło lub może dojść do wydłużenia odstępu QT, w tym pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmiami oraz pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe. 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 rozpoczęciem leczenia ondansetronem należy wyrównać ewentualną hipokaliemię i hipomagnezmię.

Istnieją zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, opisujące pacjentów z zespołem serotoninowym (obejmującym zmieniony stan psychiczny, niestabilność układu autonomicznego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po jednoczesnym stosowaniu ondansetronu i innych serotoninergicznych produktów leczniczych (w tym selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI)). Jeżeli jednoczesne leczenie ondansetronem i innymi serotoninergicznymi produktami leczniczymi jest konieczne ze względów klinicznych, zaleca się odpowiednią obserwację 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.

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

Ondansetron B. Braun, 0,08 mg/ml, roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 357 mg sodu na butelkę, co odpowiada 17,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ondansetron B. Braun, 0,16 mg/ml, roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 178,5 mg sodu na butelkę, co odpowiada 8,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Dzieci otrzymujące ondansetron równocześnie ze środkami chemioterapeutycznymi, które wykazują toksyczne działanie na wątrobę, należy ściśle obserwować 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, by ondansetron podawany razem z innymi produktami leczniczymi indukował lub hamował ich metabolizm.

Specyficzne badania wykazały, że ondansetron nie wchodzi w interakcję:

- z alkoholem,
- temazepamem,
- furosemidem,
- alfentanilem,
- tramadolem (metabolizm),
- morfiną,
- lidokainą,
- propofolem ani
- tiopentalem.

Tramadol

Przeciwbólowe działanie tramadolu zachodzi częściowo za pośrednictwem mechanizmów zależnych od serotoniny. Ponieważ ondansetron jest antagonistą receptora 5-HT₃, podejrzewa się, że może wpływać na przeciwbólowe działanie tramadolu. Ponadto dane z niewielkich badań wskazują, że ondansetron może zmniejszać działanie przeciwbólowe tramadolu.

Substancje czynne hamujące cytochrom P-450

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 nieznaczącej zmiany w całkowitym klirensie ondansetronu lub zapotrzebowaniu na dawkę.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna

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

Substancje czynne wydłużające odstęp QT (np. antracykliny)

Jednoczesne stosowanie ondansetronu z substancjami czynnymi wydłużającymi odstęp QT może powodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu z substancjami czynnymi działającymi toksycznie na serce, na przykład antracyklinami (takimi jak doksorubicyna, daunorubicyna czy trastuzumab), antybiotykami (takimi jak erytromycyna czy ketokonazol), lekami przeciwarrytmicznymi (takimi jak amiodaron) lub beta-blokerami (takimi jak atenolol czy tymolol) może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Serotonergiczne substancje czynne (w tym SSRI i SNRI)

Istnieją doniesienia postmarketingowe opisujące pacjentów z zespołem serotoninowym (obejmującym zmieniony stan psychiczny, niestabilność układu autonomicznego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po jednoczesnym stosowaniu ondansetronu i innych serotonergicznych substancji czynnych (w tym SSRI i SNRI) (patrz punkt 4.4).

Apomorfina

Biorąc pod uwagę zgłoszenia przypadków głębokiego niedociśnienia i utraty świadomości przy podawaniu ondansetronu z chlorowodorkiem apomorfiny, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z apomorfina.

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.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ondansetron B. Braun nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W testach psychomotorycznych ondansetron nie upośledza sprawności działania ani nie wywołuje działania uspokajającego. Biorąc pod uwagę farmakologię ondansetronu nie przewiduje się upośledzenia takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z ondansetronem obejmują ból głowy, uczucie „uderzenia krwi” i (lub) gorąca oraz zaparcie, które może być przejściowe. Najcięższe zgłoszone dla ondansetronu działanie niepożądane to zmiany w zapisie elektrokardiogramu, w tym wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Działania niepożądane wymieniono w oparciu o ich częstość występowania w następujący sposób:

Bardzo często: ($\geq 1/10$);

Często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$);

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania zdarzeń bardzo częstych, częstych i niezbyt częstych została określona na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących oryginalny produkt leczniczy. W danych tych uwzględniono także częstości występowania u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zdarzeń rzadkich i bardzo rzadkich została określona na podstawie danych zgłoszonych spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu i dotyczących oryginalnego produktu leczniczego.

Poniższe częstości występowania oszacowane są dla standardowych zalecanych dawek ondansetronu.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.

Niezbyt często: mimowolne 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 nieznany 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), przeważnie podczas szybkiego podania dożylnego.

Bardzo rzadko: przejściowa ślepotą, przeważnie podczas podawania dożylnego.

Większość zgłoszonych przypadków ślepoty ustępowała w ciągu 20 minut.

Większość pacjentów otrzymywała środki chemioterapeutyczne, w tym cisplatinę.

Niektóre przypadki przejściowej ślepoty zostały zgłoszone jako mające podłoże korowe.

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 *torsades 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 wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: bezobjawowe zwiększenie wyników badania czynności wątroby. Reakcje te były często obserwowane u pacjentów poddanych chemioterapii, np. cisplatiną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: mogą wystąpić reakcje alergiczne wokół miejsca podania (np. wysypka, pokrzywka, swędzenie).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: miejscowe reakcje w miejscu podania.

Dzieci i młodzież

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

Doświadczenie dotyczące przedawkowania ondansetronu jest niewielkie. W większości przypadków objawy były podobne do objawów występujących u pacjentów otrzymujących zalecane dawki (patrz punkt 4.8). Zaobserwowane objawy obejmują: zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i epizody naczynioruchowe zależne od czynności nerwu błędnego z przejściowym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. W każdym przypadku objawy ustępowały całkowicie. Ondansetron wydłuża odstęp QT w sposób zależny od 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 swoistego antidotum do stosowania w razie przedawkowania ondansetronu; dlatego też we wszystkich przypadkach podejrzenia przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

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 5-hydroksytryptaminy 3 (5HT)₃.

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.

Działanie farmakodynamiczne

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

Wpływ ondansetronu na odstęp QTc został zbadany w randomizowanym badaniu krzyżowym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (moksyflokscyna) u 58 zdrowych mężczyzn i kobiet, którym podawano we wlewie dożylnym przez 15 minut dawki 8 mg i 32 g ondansetronu. Przy najwyższej badanej dawce 32 mg maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 90% przedziału ufności) w porównaniu do placebo po skorygowaniu punktu wyjściowego wynosiła 19,6 (21,5) ms. Przy niższej badanej dawce wynoszącej 8 mg maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 90% przedziału ufności) w porównaniu do placebo po skorygowaniu punktu wyjściowego wynosiła 5,8 (7,8) ms. W badaniu tym nie uzyskano wyników pomiaru QTcF powyżej 480 ms i wydłużenie QTcF nie było większe niż 60 ms. Nie obserwowano istotnych zmian w pomiarach odstępu PR lub QRS w zapisie EKG.

Badania kliniczne u dzieci i młodzieży

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 było różnic w ogólnej częstości występowania ani charakterze zdarzeń niepożądanych pomiędzy obydwoimi grupami leczenia.

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 dniu chemioterapii.

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

Nie było różnic w ogólnej częstości występowania ani charakterze zdarzeń niepożądanych pomiędzy obydwoimi grupami leczenia.

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 godzinach 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 ślełą próbą i kontrolą placebo obejmującym 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek postkonceptyjny \geq 44 tygodnie, masa ciała \geq 3 kg). Pacjenci objęci badaniem mieli być poddani planowanej operacji w znieczuleniu ogólnym, a ich stan przedoperacyjny według klasyfikacji ASA wynosił \leq 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-godzinnym (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 ślełą próbą i kontrolą placebo obejmujące 1 469 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 w ciągu 24 godzin

Badanie	Punkt końcowy	Ondansetron %	Placebo %	Wartość-p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
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 określono 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 zubożające 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.

Wiązanie z białkami jest umiarkowane (70-76%).

Metabolizm

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 substancji czynnych 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 pediatryczni 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 aby obniżony klirens był znaczący klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Badania na zdrowych ochotnikach w podeszłym wieku wykazały nieznacznie zwiększoną biodostępność leku po podaniu doustnym (65%) i wydłużenie okresu półtrwania (5 godzin).

Niewydolność nerek

We wczesnych badaniach fazy I obejmujących zdrowych ochotników wykazano nieznaczne, zależne do 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 (\geq 65 lat), nie zaobserwowano też ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pomiędzy grupami młodszych i starszych pacjentów onkologicznych włączonych do badań klinicznych obejmujących CINV, które uzasadniałyby zalecanie odmiennego schematu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę nowsze modelowania stężenia w osoczu oraz zależności odpowiedzi od ekspozycji dla ondansetronu, przewiduje się większy wpływ na QTcF u pacjentów w wieku \geq 75 lat niż u młodszych pacjentów. Podane są specjalne informacje na temat dawkowania u pacjentów w wieku ponad 65 lat i ponad 75 lat (patrz punkt 4.2).

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, 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
Kwas cytrynowy jednowodny
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

Przed otwarciem butelki:

24 miesiące.

Po pierwszym otwarciu:

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki typu Ecoflac plus z LDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Ondansetron B. Braun, 0,08 mg/ml, roztwór do infuzji: 10 x 100 ml

Ondansetron B. Braun, 0,16 mg/ml, roztwór do infuzji: 10 x 50 ml

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

Tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Zgodność z innymi produktami leczniczymi: poniższe leki można podawać jednocześnie z lekiem Ondansetron B. Braun, używając trójnika zestawu do podawania ondansetronu. Zasadniczo zgodność wykazano przez maksymalnie godzinę, ale należy wziąć pod uwagę zalecenia dotyczące jednocześnie podawanego leku określone przez wytwórcę.

Cisplatyna: stężenia do 0,48 mg/ml (np. 240 mg w 500 ml).

Karboplatyna: stężenia w zakresie od 0,18 mg/ml do 9,9 mg/ml (np. 90 mg w 500 ml do 990 mg w 100 ml)

Etopozyd: stężenia w zakresie od 0,14 mg/ml do 0,25 mg/ml (np. 72 mg w 500 ml do 250 mg w 1 litrze)

Ceftazydym: zgodność wykazano dla 2 000 mg odtworzonych w 20 ml NaCl 0,9% i 2 000 mg odtworzonych w 10 ml wody do wstrzykiwań.

Cyklofosfamid: zgodność wykazano dla 1 000 mg odtworzonych w 50 ml NaCl 0,9%.

Doksorubicyna: stężenia do 2 mg/ml (np. 10 mg w 5 ml lub 100 mg w 200 ml).

Deksametazon: zgodność między deksametazonu sodu fosforanem a ondansetronem wykazano przy podaniu przez ten sam zestaw do infuzji, osiągając stężenia wynoszące 32 mikrogramy – 2,5 mg/ml dla deksametazonu sodu fosforanu i 8 mikrogramów – 0,75 mg/ml dla ondansetronu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Adres korespondencyjny:
34209 Melsungen, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ondansetron B. Braun, 0,08 mg/ml, roztwór do infuzji - Pozwolenie nr 23712

Ondansetron B. Braun, 0,16 mg/ml, roztwór do infuzji - Pozwolenie nr 23713

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017.02.03

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-04-08