

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron Accord, 4 mg, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji w ampulko-strzykawce

Ondansetron Accord, 8 mg, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji w ampulko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji w ampulko-strzykawce zawiera 2 mg ondansetronu (w postaci ondansetronu chlorowodorku dwuwodnego).

Każda ampulko-strzykawka 2 ml zawiera 4 mg ondansetronu (w postaci ondansetronu chlorowodorku dwuwodnego).

Każda ampulko-strzykawka 4 ml zawiera 8 mg ondansetronu (w postaci ondansetronu chlorowodorku dwuwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji w ampulko-strzykawce zawiera 3,60 mg sodu w postaci sodu cytrynianu, sodu chlorku i sodu wodorotlenku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji w ampulko-strzykawce

Przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek

pH: 3,3-4,0

osmolalność: 270-330 mOsm/kg

### 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  $\geq 6$  miesięcy. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania doustnego ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym. W celu zapobiegania i leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku  $\geq 1$  miesiąca zalecane jest podawanie leku w postaci wstrzyknięć dożylnych.

#### 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 leków i skojarzenia chemioterapii i radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Wybór schematu dawkowania powinien być uzależniony od nasilenia wymiotów.

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:*

W ciągu pierwszych 24 godzin chemioterapii lub radioterapii zalecany jest następujący schemat dawkowania:

- pojedyncza dawka 8 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (w czasie nie krótszym niż 30 sekund) lub we wstrzyknięciu domięśniowym bezpośrednio przed chemioterapią lub radioterapią, a następnie 8 mg doustnie co 12 godzin.

### *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.
- Dawka 8 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (trwającym co najmniej 30 sekund) lub wstrzyknięciu domięśniowym bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Kolejne dwie dawki 8 mg podawane we wstrzyknięciu dożylnym (trwającym co najmniej 30 sekund) lub domięśniowym należy podawać w odstępach czterogodzinnych, lub do 24 godzin w infuzji ciągłej z szybkością 1 mg/godzinę.
- 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 wolno podawać pojedynczej dawki większej niż 16 mg ze względu na zależne od dawki zwiększenie ryzyka 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 dożylniej dawki 20 mg soli sodowej fosforanu deksametazonu.

### *Dzieci i młodzież:*

#### *Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku $\geq 6$ miesięcy i młodzieży.*

Dawkę produktu leczniczego 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.

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.

Ondansetron należy rozcieńczyć w roztworze glukozy 5% lub roztworze chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml), albo innym zgodnym płynie infuzyjnym (patrz punkt 6.6) i podawać w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 15 minut.

Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu w celu zapobiegania opóźnionym lub przedłużonym nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię. Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu 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  $5 \text{ mg/m}^2$  pc., 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 dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg.

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

| BSA                    | Dzień 1 <sup>a,b</sup>                                   | Dni 2-6 <sup>b</sup>                       |
|------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| $< 0,6 \text{ m}^2$    | $5 \text{ mg/m}^2$ i.v. + 2 mg w syropie po 12 godzinach | 2 mg w syropie co 12 godzin                |
| $\geq 0,6 \text{ m}^2$ | $5 \text{ mg/m}^2$ i.v. + 4 mg w syropie po 12 godzinach | 4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin |

<sup>a</sup> Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

<sup>b</sup> Całkowita 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  $0,15 \text{ mg/kg}$ , 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  $\geq 6$  miesięcy i młodzieży

| Masa ciała           | Dzień 1 <sup>a,b</sup>                                             | Dni 2-6 <sup>b</sup>        |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| $\leq 10 \text{ kg}$ | Do 3 dawek $0,15 \text{ mg/kg}$ 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 |
|---------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

<sup>a</sup> Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

<sup>b</sup> Całkowita dawka podana w ciągu 24 godzin (w postaci dawek podzielonych) nie może być większa niż 32 mg (dawka stosowana u osób dorosłych).

<sup>c</sup> Dawki 2 mg nie można uzyskać za pomocą tabletki 4 mg, ponieważ podzielenie jej na dwie równe dawki nie jest możliwe.

Nie wszystkie postacie leku mogą być dostępne.

### ***Szczególne populacje (wszystkie wskazania)***

#### ***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 powyżej nie należy stosować dożylnie początkowej dawki ondansetronu większej niż 8 mg. Wszystkie dawki dożylne 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).

Ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat bez konieczności zmiany dawki, częstotliwości dawkowania lub drogi podawania.

#### ***Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym:***

##### ***Dorośli:***

##### ***Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym:***

Ondansetron Accord można stosować w pojedynczej dawce 4 mg podanej domięśniowo lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym bezpośrednio przed wprowadzeniem do znieczulenia lub w pojedynczej dawce doustnej 16 mg podanej godzinę przed znieczuleniem.

##### ***Leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym:***

Zaleca się podanie pojedynczej dawki 4 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego lub powolnego wstrzyknięcia dożylnego.

#### ***Dzieci i młodzież – nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku $\geq 1$ miesiąca i młodzieży***

##### ***Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym w chirurgii ogólnej:***

U dzieci i młodzieży 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.

##### ***Leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym:***

U dzieci i młodzieży po zabiegu operacyjnym poddanych ogólnemu znieczuleniu podczas operacji, można podać ondansetron w powolnym dożylnym wstrzyknięciu (trwającym przynajmniej 30 sekund) w pojedynczej dawce 0,1 mg/kg mc. do maksymalnie 4 mg.

Brak jest danych dotyczących stosowania ondansetronu w leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### ***Szczególne populacje (wszystkie wskazania)***

#### *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 wydłużony u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U takich pacjentów całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 8 mg.

#### *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 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**

Nadwrażliwość na ondansetron lub inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora 5HT<sub>3</sub> (np. granisetron, dolasetron) 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**

Reakcje nadwrażliwości obserwowano także u pacjentów, którzy wykazywali nadwrażliwość na inne leki z grupy wybiórczych antagonistów receptora 5HT<sub>3</sub>.

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.

U pacjentów leczonych ondansetronem zgłaszano przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego, głównie podczas podawania dożylnego. Pacjentów należy monitorować w trakcie i po podaniu ondansetronu pod kątem objawów niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku rozwoju niedokrwienia mięśnia sercowego po wstrzyknięciu ondansetronu może być konieczna interwencja medyczna (patrz punkt 4.8).

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 serotonergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI)). Jeśli jednoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotonergicznych 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.

Dzieci i młodzież:

U dzieci i młodzieży otrzymujących ondansetron z lekami chemioterapeutycznymi o działaniu toksycznym na wątrobę powinno się dokładnie monitorować w celu wykrycia występowania zaburzeń czynności wątroby.

#### Nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię:

Gdy określa się dawkę na podstawie mg/kg mc. i podaje trzy dawki w odstępach co 4 godziny, całkowita dawka dobową będzie większa niż pojedyncza dawka 5 mg/m<sup>2</sup> pc., po której stosuje się dawkę doustną. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących skuteczność obu schematów dawkowania. Porównawcze badanie w układzie naprzemiennym wskazuje na zbliżoną skuteczność obu schematów dawkowania (patrz punkt 5.1).

Ten produkt leczniczy zawiera 3,6 mg sodu na jeden mililitr, co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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 kardi toksycznych (np. antracyklin takich jak dokсорubicyna, daunorubicyna czy trastuzumab), antybiotyków (takich jak erytromycyna), leków przeciwgrzybiczych (takich jak ketokonazol), leków antyarytmicznych (takich jak amiodaron) lub leków  $\beta$ -adrenolitycznych (takich jak atenolol czy tymolol) 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 serotonergicзnych (w tym SSRI oraz SNRI) (patrz punkt 4.4).

#### *Apomorfina*

Ze względu na zgłaszane przypadki wystąpienia głębokiego niedociśnienia tętniczego 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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie antykoncepcji.

#### Ciąża

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

W jednym z badań kohortowych, które obejmowało 1,8 miliona kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie ondansetronu 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 toksycznego wpływu na rozmnażanie.

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

#### Karmienie piersią

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 informacji na temat wpływu ondansetronu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W badaniach psychomotorycznych ondansetron nie wpływa negatywnie na sprawność, ani nie powoduje sedacji. Farmakologia ondansetronu nie przewiduje szkodliwego wpływu na takie aktywności.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano poniżej na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zdarzenia bardzo częste, częste i niezbyt częste zostały na ogół określone w oparciu o wyniki badań klinicznych. Uwzględniono częstość występowania dla placebo. Zdarzenia 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. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest porównywalny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, czasem ciężkie, w tym anafilaksja<sup>(1)</sup>.

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Bardzo często: ból głowy.

Niezbyt często: drgawki, zaburzenia ruchowe (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego jak napady dystoniczne, napadowe, przymusowe patrzenie w górę i dyskineza)<sup>(2)</sup>.

Rzadko: zawroty głowy, głównie podczas szybkiego podawania dożylnego.

##### *Zaburzenia oka*

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

Bardzo rzadko: przemijająca ślepota, głównie podczas podawania dożylnego<sup>(3)</sup>.

##### *Zaburzenia serca*

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

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

Częstość nieznana: niedokrwienie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia naczyniowe*

Często: uczucie gorąca lub nagłe zaczerwienienie.

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze.

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: czkawka.

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: zaparcia.

##### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często: obserwowano bezobjawowe zwiększenie parametrów czynności wątroby<sup>(4)</sup>.

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo rzadko: toksyczna wysypka skórna, w tym toksyczna nekroliza naskórka.

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia dożylnego.

- (1) Anafilaksja może zagrażać życiu. Reakcje nadwrażliwości obserwowano również u pacjentów, u których te objawy występowały po podaniu innego selektywnego antagonisty receptora 5HT<sub>3</sub>.
- (2) Bez istotnego, trwałego wpływu na stan kliniczny pacjenta.
- (3) Większość tych incydentów ustępowała w czasie do 20 minut. Większość pacjentów, u których wystąpił taki objaw przyjmowała chemioterapeutyki, w tym cisplatynę. W niektórych przypadkach przemijający zanik widzenia zgłaszano jako objaw pochodzenia korowego.
- (4) Te zaburzenia stwierdzano często u pacjentów otrzymujących cisplatynę.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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, niedociśnienie tętnicze i epizod związany z wpływem nerwu błędnego na naczynia z przemijającym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia.

Ondansetron powoduje wydłużenie odstępu QT w sposób zależny od dawki. W razie przedawkowania zalecane jest 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 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

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego (5-HT<sub>3</sub>), kod ATC: A04AA01

#### Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wysoce selektywnym antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>. 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-HT<sub>3</sub>. 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-HT<sub>3</sub> 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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

#### Wydłużenie odstępu QT

Wpływ ondansetronu na odstęp QTc oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą 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 (górna granica 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wartości wyjściowych wyniosła 19,6 (21,5) ms. Natomiast podczas podawania najmniejszej testowanej dawki 8 mg maksymalna średnia (górna granica 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wartości wyjściowych wyniosła 5,8 (7,8) ms. 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 ślepą próbą, z udziałem 415 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat (S3AB3006). Podczas prowadzenia chemioterapii, pacjentom podawano ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m<sup>2</sup> pc. + ondansetron w dawce 4 mg doustnie po 8–12 godzinach lub ondansetron w dawce 0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie po 8–12 godzinach. Po chemioterapii obie grupy pacjentów otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie dwa razy na dobę przez 3 dni. Całkowite ustąpienie wymiotów w dniu o ich największym nasileniu uzyskano u 49% pacjentów (5 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie + 4 mg ondasteronu doustnie) i u 41% pacjentów (0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie). Nie było różnic w ogólnej częstości oraz rodzaju działań niepożądanych pomiędzy obiema grupami.

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/m<sup>2</sup> pc. dożylnie z 2–4 mg deksametazonu doustnie.
- u 71% pacjentów, którym podawano ondansetron w postaci syropu w dawce 8 mg + 2–4 mg deksametazonu doustnie w trakcie chemioterapii.

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

Skuteczność ondansetronu badano u 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy w otwartym, nieporównawczym badaniu bez grupy kontrolnej (S3A40320). Wszystkie dzieci przed rozpoczęciem chemioterapii otrzymały trzy dawki 0,15 mg/kg mc. ondansetronu podawanego dożylnie przez 30 minut, a następnie po 4 i 8 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki. Całkowite ustąpienie wymiotów uzyskano u 56% pacjentów.

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

#### *Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym*

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu stosowanego w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo z udziałem 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek postkonceptyjny ≥ 44 tygodnie, masa ciała ≥ 3 kg). Pacjenci włączeni do badania mieli być poddani właściwemu zabiegowi operacyjnemu ze znieczuleniem; ich status ASA wynosił ≤ III. W ciągu 5 minut od rozpoczęcia znieczulenia podano im pojedynczą dawkę ondansetronu 0,1 mg/kg mc. Odsetek pacjentów, u których wymioty wystąpiły przynajmniej raz w ciągu 24-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 ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo z udziałem 1 469 dziewcząt i chłopców w wieku od 2 do 12 lat w trakcie znieczulenia ogólnego. Pacjenci zostali randomizowani do grupy z pojedynczym, dożylnym podaniem ondansetronu (0,1 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 40 kg lub mniejszej i 4 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg; (liczba pacjentów n= 735)) lub grupy placebo (liczba pacjentów = 734). 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 dzieci i młodzieży – Odpowiedź na leczenie w ciągu 24 godzin.

| Badanie | Punkt końcowy | Ondansetron % | Placebo % | p       |
|---------|---------------|---------------|-----------|---------|
| S3A380  | CR            | 68            | 39        | ≤ 0,001 |
| S3GT09  | CR            | 61            | 35        | ≤ 0,001 |
| S3A381  | CR            | 53            | 17        | ≤ 0,001 |
| S3GT11  | 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, ondansetron jest biernie i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego i ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu - około 30 ng/ml - jest osiągane średnio 1,5 godziny po podaniu dawki 8 mg. Przy dawkach większych niż 8 mg układowa ekspozycja na ondansetron zwiększa się w stopniu większym niż proporcjonalny do dawki, co może odzwierciedlać niewielkie zmniejszenie metabolizmu pierwszego przejścia przy większych doustnych dawkach.

Średnia biodostępność u zdrowych mężczyzn, po podaniu doustnym pojedynczej tabletki 8 mg wynosi w przybliżeniu 55-60%.

Biodostępność po podaniu doustnym zwiększa się nieznacznie w obecności pokarmu, ale nie zmienia się pod wpływem leków zobojętniających.

Po podaniu 4 mg ondansetronu w infuzji dożylniej trwającej 5 minut uzyskuje się maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 65 ng/ml. Po domięśniowym podaniu ondansetronu, maksymalne stężenie w osoczu - około 25 ng/ml - jest osiągane w ciągu 10 minut od wstrzyknięcia.

### Dystrybucja

Dystrybucja ondansetronu następująca po podaniu doustnym, domięśniowym (i.m.) i dożylnym (i.v.) jest podobna, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 140 l, a okres półtrwania wynosi około 3 godzin. Domięśniowe i dożylne podanie ondansetronu daje równoważną ekspozycję układową. Ondansetron nie jest silnie wiązany przez białka osocza (70-76 %).

### Eliminacja

Ondansetron jest w dużym stopniu usuwany z krążenia poprzez liczne szlaki enzymatyczne metabolizmu wątrobowego. Mniej niż 5% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Brak enzymu CYP2D6 (polimorfizm debryzochiny) nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne ondansetronu. Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu pozostają niezmienione po podaniu dawki wielokrotnej.

### Szczególne grupy pacjentów

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

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

U 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 dzieci i młodzieży.

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 zależnego od wieku u niemowląt od 1 do 4 miesięcy, czy jest to wynikiem nieodłącznej zmienności ze względu na niewielką liczbę pacjentów analizowanych w tej grupie wiekowej. U pacjentów w wieku poniżej 6 miesięcy otrzymujących pojedynczą dawkę w celu leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zmniejszona wartość klirensu jest klinicznie nieistotna.

#### *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 powyżej). Ogółem nie zaobserwowano różnic bezpieczeństwa 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, które by uzasadniały zmianę zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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 powyżej w porównaniu do młodych dorosłych. Przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące dawkowania dożylnego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2).

#### *Różnice w zależności od płci*

Wykazano wpływ płci na dystrybucję ondansetronu – u kobiet większa jest szybkość i stopień wchłaniania po podaniu doustnym, zaś mniejszy klirens ogólnoustrojowy i mniejsza objętość dystrybucji (skorygowana względem masy ciała).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15–60 ml/minutę), po dożylnym podaniu ondansetronu, zarówno ogólnoustrojowy klirens, jak i objętość dystrybucji są zmniejszone, co powoduje niewielkie, nieistotne klinicznie wydłużenie okresu półtrwania (5,4 godziny). Badanie z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy wymagali regularnych hemodializ (badania przeprowadzane pomiędzy dializami), wykazały, że właściwości farmakokinetyczne ondansetronu po podaniu dożylnym nie ulegają znaczącym zmianom.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po doustnym, domięśniowym bądź dożylnym podaniu ondansetronu, ogólnoustrojowy klirens jest znacząco zmniejszony, okres półtrwania wydłużony (15–32 godziny), a biodostępność po podaniu doustnym bliska jest 100% ze względu na zmniejszony metabolizm przedwątrobowy. Nie oceniono właściwości farmakokinetycznych ondansetronu po podaniu w postaci czopków, u pacjentów z zaburzeniami wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Badania na kanałach jonowych klonowanych komórek serca ludzkiego wykazały, że ondansetron ma zdolność wpływu na repolaryzację serca przez blokowanie kanału potasowego hERG.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu cytrynian  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny stężony (do ustalenia 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**

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 zwalidowanych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

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

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest dostępny w oranżowej ampułko-strzykawce z niebieską skalą pomiarową co 0,1 ml.

### 2 ml:

Ampułko-strzykawka o pojemności 2,25 ml z oranżowego szkła typu I, z tłokiem z końcówką z gumy bromobutyłowej.

### 4 ml:

Ampułko-strzykawka o pojemności 5 ml z oranżowego szkła typu I, z tłokiem z końcówką z gumy bromobutyłowej.

Opakowania: 1 ampułko-strzykawka  
5 ampułko-strzykawk  
10 ampułko-strzykawk

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

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

roztwór Ringera do infuzji dożylnych

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

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

Stabilność produktu leczniczego Ondansetron Accord 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 polichlorku winylu, workach do infuzji z polietylenu i w butelkach ze szkła typu I. Roztwory produktu leczniczego Ondansetron Accord rozcieńczone w roztworze mannitolu 10% do wstrzykiwań, roztworze Ringera do wstrzykiwań, roztworze chlorku potasu 0,3% i chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań, roztworze chlorku potasu 0,3% i glukozy 5% do wstrzykiwań, roztworze chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań i roztworze glukozy 5% do wstrzykiwań wykazały stabilność w workach do infuzji z polichlorku winylu i zestawach do podawania z polichlorku winylu, workach do infuzji z polietylenu i w butelkach ze szkła typu I.

*Zgodność z innymi lekami:* Ondansetron Accord może być podawany w infuzji dożylnej przy użyciu roztworu chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) i roztworu glukozy 5% 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 dożylnej z produktem leczniczym Ondansetron Accord 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 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 l), 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 mikrogramów/ml do 2,5 mg/ml dla soli sodowej fosforanu deksametazonu oraz od 8 mikrogramów/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**

Pozwolenie nr 25898 - 25899

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**