REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Osetron 4 mg soluţie injectabilă
Osetron 8 mg soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluţie injectabilă conţine ondansetron 2 mg, sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat 2,494 mg.

Osetron 4 mg soluţie injectabilă
O fiolă (2 ml) soluţie injectabilă conţine ondansetron 4 mg, sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat 4,988 mg.
Osetron 8 mg soluţie injectabilă
O fiolă (4 ml) solutie injectabilă conţine ondansetron 8 mg sub formă de clorhidrat de ondansetron dihidrat 9,976 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă.
Soluţie limpede, incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Adulţi
Tratamentul greţurilor şi vărsăturilor produse de chimioterapie şi radioterapie.
Prevenirea şi tratamentul greţurilor şi vărsăturilor postoperatorii (GVPO).

Copii şi adolescenţi
Tratamentul greţurilor şi vărsăturilor produse de chimioterapie la copii cu vârsta ≥ 6 luni.
Prevenirea şi tratamentul greţurilor şi vărsăturilor postoperatorii la copii cu vârsta ≥ 1lună.

4.2 Doze şi mod de administrare

Administrare parenterală (intramuscular şi intravenos).

Chimioterapie şi radioterapie

Adulți
Potenţialul emetogen al tratamentului cancerului variază în funcţie de dozele şi de combinaţia de chimioterapice sau radioterapie utilizate. Doza de ondansetron variază între 8-32 mg ondansetron pe zi. Doza de ondansetron trebuie să fie flexibilă și selectată după cum se arată mai jos.

Chimioterapie şi radioterapie emetogenă: Ondansetron se poate administra, de asemenea, pe cale rectală, orală (comprimate şi sirop), parenterală (intramuscular şi intravenos).

Doza recomandată pentru administrare intravenoasă este de 8 mg ondansetron imediat înainte de tratamentul chimioterapic sau radioterapic, urmată de 8 mg ondansetron după 12 ore.

Pentru prevenirea emezei întârziate sau prelungite după primele 24 ore, tratamentul cu ondansetron administrat pe cale orală sau rectală trebuie continuat timp de până la 5 zile, în doză de 8 mg ondansetron de două ori pe zi.

Chimioterapie intens emetogenă:
Pentru majoritatea pacienţilor trataţi cu doze mari de chimioterapice cu potenţial emetogen, de exemplu doze mari de cisplatină, ondansetron s-a dovedit eficace dacă s-a administrat în primele 24 de ore după una dintre schemele următoare:

- O doză unică de 8 mg ondansetron administrată intravenos lent sau intramuscular imediat înainte de chimioterapie;
- O doză de 8 mg ondansetron administrată intravenos lent sau intramuscular imediat înainte de începerea chimioterapiei, urmată de alte 2 doze de 8 mg ondansetron administrat intravenos lent sau intramuscular la interval de 4 ore sau de perfuzarea continuă a 1 mg ondansetron/oră timp de 24 ore;
- O doză maximă inițială de 16 mg ondansetron, diluată în 50 - 100 ml soluţie salină izotonă sau altă soluţie compatibilă (vezi pct. 6.6) şi administrată în perfuzie cu durat de 15 minute sau mai mult, imediat înainte de începerea chimioterapiei. După 4 ore, doza inițială de ondansetron poate fi suplimentată cu două doze de 8 mg administrate intravenos (cel puțin 30 secunde) sau intramuscular.
- Datorită creșterii riscului de prelungire a intervalului QT odată cu cresterea dozei, nu trebuie administrată o doză unică mai mare de 16 mg (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

În cazul administrării unor chimioterapice cu potenţial emetogen mare, eficacitatea poate fi crescută prin administrarea unei doze unice intravenoase de 20 mg dexametazonă fosfat sodic înainte de chimioterapie.

Pentru profilaxia emezei tardive sau prelungite, după primele 24 de ore, se administrează în continuare 8 mg ondansetron de 2 ori pe zi, oral sau rectal, timp de până la 5 zile după o cură de chimioterapie.

Copii şi adolescenţi

<u>Greața și vărsăturile induse de chimioterapie (GVIC) la copii cu vârsta >6 luni și adolescenți</u>
Doza pentru GVIC poate fi calculată pe baza suprafeței corporale (SC) sau de greutate - a se vedea mai jos. În studiile clinice pediatrice s-a administrat intravenos ondansetron diluat în 25 până la 50 ml soluție salină sau alte soluții compatibile sau în perfuzie cu durata de cel puțin 15 minute. Dozarea pe baza greutății corporale a rezultat în doze zilnice totale mai mari comparativ cu dozarea pe baza SC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

<u>Dozarea pe baza SC</u>

Ondansetron ar trebui să fie administrat chiar înainte de chimioterapie în doză unică intravenoasă de 5 mg/m^2. Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg. Administrarea pe cale orală poate începe după 12 ore și poate fi continuată până la 5 zile (Tabelul 1).
Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza de 32 mg recomandată la adult.

Tabelul 1: Dozarea pe baza SC pentru efectul emetogen al chimioterapiei - Copii cu vârsta ≥ 6 luni și adolescenți

SC	Ziua 1 [a,b]	Zilele 2-6[b]
<0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 2 mg sirop după 12 ore	2 mg sirop la 12 ore
≥0,6 m^2 până la ≥1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 4 mg sirop sau comprimate după 12 ore	4 mg sirop sau comprimate la 12 ore
>1,2 m^2	5 mg/m^2 sau 8 mg i.v. plus 8 mg sirop sau comprimate după 12 ore	8 mg sirop sau comprimate la 12 ore

[a] Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.
[b] Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Dozare pe baza greutății
Dozarea pe baza greutății rezultă în obținerea unor doze zilnice totale mai mari în comparație cu dozarea pe baza SC (pct. 4.4 și 5.1). Ondansetron ar trebui să fie administrat chiar înainte de chimioterapie în doză unică intravenoasă de 0,15 mg/kg.
Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.
Două doze suplimentare intravenoase pot fi administrate într-un interval de 4 ore.
Administrarea pe cale orală poate începe doisprezece ore mai târziu și poate fi continuată până la 5 zile (tabelul 2).
Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza recomandată la adult de 32 mg.

Tabelul 2: Dozarea pe baza greutății pentru efectul emetogen al chimioterapiei – Copii cu vârsta ≥ 6 luni și adolescenți

Greutate	Ziua 1 [a,b]	Zilele 2-6[b]
≥ 10 kg	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg la 4 ore	2 mg sirop la 12 ore
> 10 kg	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg la 4 ore	4 mg sirop sau comprimate la 12 ore

[a] Doza intravenoasă nu trebuie să depășească 8 mg.
[b] Doza zilnică totală nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Vârstnici
La pacienții cu vârsta între 65 și 74 ani se poate aplica dozarea pentru adulți. Toate dozele administrate intravenos ar trebui diluate în 50-100 ml soluție salină sau administrate în perfuzie cu durata de cel puțin 15 minute.

La pacienții cu vârsta de 75 ani sau mai mult doza inițială administrată intravenos nu ar trebui să depășească 8 mg. Toate dozele administrate intravenos ar trebui diluate în 50-100 ml soluție salină sau alte soluții compatibile sau administrate în perfuzie cu durata de cel puțin 15 minute. La interval de 4 ore, doza inițială de 8 mg poate fi urmată de două doze de 8 mg administrate în perfuzie cu durata de cel puțin 15 minute.

Pacienții cu afectiuni renale
Nu este necesară o modificare a dozei, a frecvenței dozei sau a căii de administrare.

Pacienti cu afectiuni hepatice
Clearance-ul ondansetronului este redus simțitor, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Doza maximă recomandată este 8 mg pe zi.

Pacienți cu metabolism redus al sparteinei/debrisochinei,
Timpul de înjumătățire prin eliminare al ondansetronului nu este modificat la subiecții cunoscuți ca având o metabolizare redusă a sparteinei și debrisochinei. Ca urmare, la acești pacienți administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite de cele observate în populația generală. Nu sunt necesare modificări ale dozei zilnice sau ale frecvenței administrării.

Greață și vărsături postoperatorii (GVPO)

Adulți
Pentru prevenirea GVPO ondansetron poate fi administrat pe cale orală sau injecție intravenoasă sau intramusculară.
La momentul inducerii anesteziei se poate administra o doză unică de 4 mg ondansetron, intramuscular sau intravenos lent.
Pentru tratamentul GVPO este recomandată o doză unică de 4 mg ondansetron, administrată intramuscular sau intravenos lent.

Copii și adolescenți:

GVPO *la copii cu vârsta ≥ 1 lună și adolescenți*

Pentru prevenirea GVPO la copii și adolescenți, în cazul unei intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală, se poate administra intravenos lent (nu mai puțin de 30 secunde) o doză de 0,1 mg/kg până la un maxim de 4 mg ondansetron înainte, în timpul sau după inducerea anesteziei.

Pentru tratamentul GVPO la copii și adolescenți, după o intervenție chirurgicală care a necesitat anestezie generală, se poate administra intravenos lent (nu mai puțin de 30 secunde) o doză de 0,1 mg/kg până la un maxim de 4 mg ondansetron.

Nu există date privind utilizarea ondansetron pentru tratamentul GVPO la copii cu vârsta sub 2 ani.

Vârstnici
Există o experiență limitată în ceea ce privește prevenirea și tratamentul GVPO la pacienții în vârstă. Cu toate acestea, ondansetronul este bine tolerat în acest grup de pacienți tratați prin chimioterapie.

Pacienții cu insuficiență renală
Nu este necesară o modificare a dozei, a frecvenței dozei sau a căii de administrare.

Pacientii cu insuficiență hepatică
Clearance-ul ondansetronului este redus simțitor, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Doza maximă recomandată este 8 mg pe zi.

Pacienți cu metabolism redus al sparteinei/debrisochinei
Timpul de înjumătățire prin eliminare al ondansetronului nu este modificat la subiecții cunoscuți ca având o metabolizare redusă a sparteinei și debrisochinei. Ca urmare, la acești pacienți administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite de cele observate în populația generală. Nu sunt necesare modificări ale dozei zilnice sau ale frecvenței administrării.

4.3 Contraindicaţii

Utilizarea concomintentă cu apomorfină (vezi pct. 4.5).
Hipersensibilitate la ondansetron sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate la pacienţii care au prezentat hipersensibilitate la alţi antagonişti selectivi ai receptorilor $5HT_3$.

Evenimentele respiratorii ar trebui tratate simptomatic şi medicii ar trebui să acorde o atenţie acestora ca precursori de reacţii de hipersensibilitate.

Ondansetron prelungeşte intervalului QT într-o manieră dependentă de doză (vezi Farmacologie clinică). În plus, au fost raportate cazuri de torsada vârfurilor după punerea pe piaţă la pacienţii care utilizează ondansetron. Evitaţi utilizarea ondansetron la pacienţii cu sindrom QT congenital prelungit. Ondansetron ar trebui să fie administrat cu precauţie la pacienţii care au sau pot dezvolta prelungirea intervalului QT, inclusiv la pacienţii cu anomalii electrolitice, insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmie sau la pacienţii care iau alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT sau anomalii electrolitice.

Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuie corectate înainte de a se administra ondansetron.

După punerea pe piaţă, există rapoarte care descriu pacienţi cu sindrom serotoninergic (inclusiv stare mentală alterată, instabilitate vegetativă şi anomalii neuromusculare) după utilizarea concomitentă de ondansetron şi alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) şi inhibitori ai recaptării serotoninei şi noradrenalinei (IRSN)). Dacă tratamentul concomitent cu ondansetron şi alte medicamente serotoninergice este justificat clinic, se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientului.

Întrucât ondansetronul măreşte durata tranzitului prin colon, pacienţii cu simptome de obstrucţie intestinală subacută trebuie supravegheaţi după administrarea de ondasetron.

Tratamentul cu ondansetron administrat pacienţilor care au fost supuţi intervenţiei de amigdalectomie, poate masca sângerările oculte. Ca urmare, aceşti pacienţi vor fi strict monitorizaţi în perioada postoperatorie.

Au fost raportate cazuri de ischemie miocardică la pacienții trataţi cu ondansetron. La unii pacienți, în special în cazul administrării intravenoase, au apărut simptome imediat după administrarea de ondansetron. Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele ischemiei miocardice.

<u>*Copii şi adolescenţi*</u>
Copiii şi adolescenţii care urmează un tratament cu agenţi chemo-terapeutici hepatotoxici şi cărora li se administrează şi ondasetron trebuie monitorizaţi îndeaproape în ceea ce priveşte funcţia hepatică.

Greaţa şi vărsăturile induse de chimioterapie
Când se calculează doza pe baza raportului mg/kg şi administrarea de trei doze la interval de 4 ore, doza zilnică totală va fi mai mare decât dacă s-ar lua o singură doză de $5mg/m^2$ urmată de o doză orală. Eficacitatea comparată a acestor două regimuri diferite de dozare nu a fost investigată în studii clinice. Comparaţia între studiile existente au indicat o eficacitate similară pentru ambele regimuri de dozare - vezi pct. 5.1.

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu există date privind inducerea sau inhibarea de către ondansetron a metabolismului altor medicamente care se administrează, de regulă, concomitent. Studii specifice au demonstrat că ondansetronul nu prezintă interacţiuni farmacocinetice cu alcoolul etilic, temazepamul, furosemida, alfentanilul, tramadolul, morfina, lidocaina, tiopentalul şi propofolul.

Ondansetron este metabolizat la nivel hepatic de următoarele izoenzime ale citocromului P 450: CYP3A4, CYP2D6 şi CYP1A2. Datorită numărului mare de izoenzime capabile să metabolizeze ondansetronul, inhibarea sau activitatea redusă a uneia dintre izoenzime (de exemplu, în caz de deficit genetic al CYP2D6) este, de regulă, compensată de alte izoenzime şi va determina modificarea mică sau nesemnificativă a clearance-ului total sau a dozei de ondansetron.

Este necesară prudență în utilizarea de ondansetron cu medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau determină anomalii electrolitice (vezi pct. 4.4).

Utilizarea ondansetron în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QT poate determina prelungirea suplimentară a intervalului QT. Utilizarea ondansetronului în asociere cu medicamente cardiotoxice (de exemplu, antracicline, cum sunt doxorubicină, daunorubicină sau trastuzimab), antibiotice (cum sunt eritromicină sau ketoconazol), antiaritmice (cum sunt amiodaronă) și beta-blocante (cum sunt atenolol sau timolol) poate duce la creșterea riscului de aritmii (vezi pct. 4.4).

Medicamente serotoninergice (ISRS și IRSN)
Au existat raportări după punerea pe piață care descriu pacienți cu sindrom serotoninergic (inclusiv stare mentală alterată, instabilitate vegetativă și anomalii neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS și IRSN) (vezi pct. 4.4).

Apomorfina
Pe baza raportărilor de hipotensiune arterială severă şi pierderea conştienţei atunci când ondansetron a fost administrat cu clorhidrat de apomorfina, s-a concluzionat că administrarea în asociere cu apomorfina este contraindicată.

Fenitoină, carbamazepină şi rifampicină
La pacienţii trataţi cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt fenitoina, carbamazepina şi rifampicina) eliminarea ondansetronului a crescut, iar concentraţia plasmatică a scăzut.

Tramadol
Date provenite din studii restrânse indică faptul că ondansetronul poate reduce efectul analgezic al tramadolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să ia în considerare utilizarea mijloacelor contraceptive.

Sarcina
Pe baza experienței la om din studiile epidemiologice, se suspectează faptul că ondansetron cauzează malformații orofaciale dacă se administrează în primul trimestru de sarcină.

Într-un studiu de cohortă care a cuprins 1,8 milioane de sarcini, utilizarea de ondansetron în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu un risc crescut de cheiloschizis și palatoschizis (3 cazuri suplimentare la 10000 de femei tratate; risc relativ ajustat, 1,24 (IÎ 95% 1,03-1,48)).

Studiile epidemiologice disponibile privind malformațiile cardiace indică rezultate contradictorii. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Ondansetron nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea
Studiile non-clinice au demonstrat că ondansetronul este excretat în laptele animalelor (vezi pct. 5.3.). Ca urmare, se recomandă ca mamele tratate cu ondansetron să întrerupă alăptarea în timpul administrării medicamentului.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ondansetron nu are efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.
În testele psihomotorii, ondansetron nu a afectat performanţa psihică şi nici nu a determinat sedare.

4.8 Reacţii adverse

Evaluarea reacţiilor adverse se bazează pe urmatoarea clasificare a frecvenței:
Foarte frecvente (> 1/10)
Frecvente (> 1/100, < 1/10)
Mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1/100)
Rare (> 1/10000, < 1/1000)
Foarte rare (< 1/10000)
Necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile)

Reacţiile adverse foarte frecvente, frecvente sau mai puţin frevcente sunt determinate în general din studiile clinice. Incidenţa în grupul placebo a fost luată în considerare. Reacţiile adverse rare şi foarte rare au fost determinate în general din studiile spontane post - marketing.
Frecvenţele următoare sunt estimate la dozele standard de ondasetron recomandate.

Tulburări ale sistemului imunitar
Rare: reacții de hipersensibilitate imediată, uneori severe, inclusiv anafilaxie.

Tulburări ale sistemului nervos
Foarte frecvente: cefalee.
Mai puțin frecvente: convulsii, tulburări de mișcare (inclusiv reacții extrapiramidale, cum sunt reacții distonice, crize oculogire și dischinezie)(1).
Rare: amețeală în cazul administrării i.v. rapide.

Tulburări oculare:
Rare: Tulburări tranzitorii de vedere (de exemplu vedere încețoșată) mai ales în cazul administrării i.v.
Foarte rare: Cecitate tranzitorie în principal în timpul administrării i.v. (2).

Tulburări cardiace
Mai puțin frecvente: aritmii, dureri în piept cu sau fără deprimarea segmentului ST, bradicardie.
Rare: prelungire QTc (incluzând torsada vârfurilor).
Cu frecvență necunoscută: ischemie miocardică (vezi pct. 4.4).

Tulburări vasculare
Frecvente: bufeuri.
Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale
Mai puțin frecvente: sughiț.

Tulburări gastrointestinale
Frecvente: constipație.

Tulburări hepatobiliare
Mai puțin frecvente: creșterea asimptomatică a valorilor la testele funcțiilor hepatice[3].

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Frecvente: reacţii locale la locul de administrare i.v.

[1] Observat fără dovezi concludente de sechele clinice persistente.
[2] Majoritatea cazurilor de orbire raportate s-au remediat în 20 de minute. Cei mai mulți pacienți au primit agenți chimioterapeutici, inclusiv cisplatină. Unele cazuri de orbire tranzitorie au fost raportate ca având origine coricală.
[3] Aceste evenimente au fost observate frecvent la pacienții care au primit chimioterapie cu cisplatină.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome şi semne
Datele în ceea ce priveşte supradozajul la ondasetron sunt limitate. În majoritatea cazurilor simptomele au fost similare cu cele raportate de pacienţii care luau doza recomandată (vezi pct. 4.8). Simptomele manifestate în caz de supradozaj includ tuburări vizuale, constipaţie severă, hipotensiune arterială, episoade vasovagale cu bloc AV de grad II, tranzitor.
Ondasetron prelungeşte intervalul QT într-un mod dependent de doză. În caz de supradoză se recomandă monitorizarea EKG.

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic după administrarea unei supradoze orale cu ondansetron la copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 2 ani.
Cazuri care corespund sindromului serotoninergic au fost raportate la copii mici după supradoze orale.

Copii şi adolescenţi
Au fost raportate cazuri asociate cu sindromul serotoninic după administrarea orală la copii a unor supradoze de ondansetron (ingerarea estimată excedentară a 4 mg/kg) la copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 2 ani.

Tratament
Întrucât nu există un antidot specific pentru ondansetron, în cazul supradozării se instituie tratament de susţinere şi tratament simptomatic adecvat.

Administrarea ulterioară trebuie stabilită în funcţie de starea clinică a pacientului sau recomandată de specialişti din centrele de dezintoxicare naționale, dacă sunt disponibile.

Utilizarea ipecacuanha nu este recomandată în tratamentul supradozajului cu ondansetron, deoarece este puţin probabil ca pacientii să răspundă, datorită acţiunii anti-emetice al ondansetronului în sine.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice, antagonişti ai receptorilor serotoninergici 5-HT_3, codul ATC: A04AA01.

Mecanism de acțiune

Ondansetron acționează ca antagonist de mare selectivitate la nivelul receptorilor 5-HT3 serotoninici. Mecanismul efectului antiemetic nu este pe deplin cunoscut.
Grețurile și vărsăturile produse de chimioterapice, citostatice și radioterapie se atribuie eliberării de serotonină în peretele intestinal cu inițierea unui reflex de vomă prin activarea vagală a receptorilor 5-HT3.
Receptorii serotoninergici de tip 5-HT3 sunt prezenți atât periferic, la nivelul terminațiilor vagale, cât și central în zona chemoreceptorilor din zona postremă.
Activarea vagală aferentă poate determina eliberarea 5-HT în zona postremă, localizată în peretele celui de-al patrulea ventricul. Aceasta poate determina emeza printr-un mecanism central.
De aceea, efectul antiemetic al ondansetronului este probabil datorat antagonismului receptorilor 5-HT3 cu neuronii localizați atât periferic cât și la nivel SNC.
Mecanismele de acțiune în greața și vărsăturile post-operatorii nu sunt cunoscute, dar pot exista căi comune cu greața și vărsăturile induse de citotoxice.

Ondansetron nu pare a altera concentratia plasmatica a prolactinei.

Rolul ondansetronului în emeza indusă de opiacee nu este încă stabilit.

Prelungirea intervalului QT
Efectul ondansetronului asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo şi pozitiv controlat (moxifloxacină), pe 58 de adulţi sănătoşi, bărbaţi şi femei. Au fost administrate intravenos doze de ondansetron de 8 mg și 32 mg timp de 15 minute. La doza maximă de 32 mg, diferenţa maximă (limita superioară 90% a IÎ) faţă de placebo a intervalului QT a fost de 19,6 (21,5) msec. La doza minimă testată (8 mg), diferenţa maximă (limita superioară 90% a IÎ) în QT faţă de placebo a fost 5,8 (7,8) msec. În acest studiu, nu au fost măsurători ale intervalului QT mai mari de 480 msec şi nu au fost creşteri ale intervalului QT mai mari de 60 msec. Nu au fost observate modificări semnificative ale intervalelor PR sau QRS, măsurate electrocardiografic.

Copii și adolescenți

Greață și vărsături induse de chimioterapie
Eficacitatea ondansetronului în controlul vărsăturilor și greței induse de chimioterapie a fost evaluată într-un studiu dublu-orb, randomizat la 415 pacienți cu vârsta între 1 la 18 ani (S3AB3006). În zilele de chimioterapie, pacienții au primit fie 5 mg/m^2 i.v. ondansetron + după 8-12 ore 4 mg ondansetron p.o. sau 0,45 mg/kg ondansetron i.v. + după 8-12 ore cu placebo p.o. Ambele grupuri au primit 4 mg sirop de ondansetron de două ori pe zi, timp de 3 zile post-chimioterapie. Controlul complet al vărsăturilor în cea mai dificilă zi de chimioterapie a fost de 49% (5 mg/m2 i.v. + 4 mg ondansetron p.o.) și 41% (0,45 mg / kg i.v. + placebo p.o.). Ambele grupuri au primit 4 mg sirop ondansetron de două ori pe zi, timp de 3 zile post-chimioterapie.

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu placebo controlat (S3AB4003) la 438 pacienți cu vârsta între 1 și 17 ani a demonstrat un control complet al vărsăturilor în cea mai dificilă zi de chimioterapie la

73% dintre pacienți atunci când ondansetron a fost administrat intravenos în doză de 5 mg/m2 i.v. împreună cu 2-4 mg dexametazonă p.o. și la 71% dintre pacienți atunci când a fost administrat ondansetron sub formă de sirop, la o doză de 8 mg + 2 - 4 mg dexametazonă p.o. în zilele de chimioterapie. Ambele grupuri au primit 4 mg de sirop de ondansetron de două ori pe zi timp de 2 zile post-chimioterapie.
Între cele două grupuri de tratament nu a existat o diferență din punct de vedere al incidenței totale sau a naturii reacțiilor adverse.

Eficacitatea ondansetronului a fost investigată într-un studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A40320) la 75 de copii cu vârste între 6 la 48 de luni. Toți copiii au primit trei doze de ondansetron intravenos de 0,15 mg / kg, administrat la 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei și apoi la patru și opt ore după prima doză. Controlul complet al vărsăturilor a fost atins la 56% dintre pacienți.

Prin intermediul unui alt studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A239) a fost investigată eficacitatea unei doze intravenoase de 0,15 mg / kg urmată de două doze orale de 4 mg ondansetron pentru copii cu vârsta < 12 ani și 8 mg ondansetron pentru copii cu vârsta ≥ 12 ani (nr. total al copiilor n = 28). Controlul complet al vărsăturilor a fost atins la 42% dintre pacienți.

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor post-operatorii
Eficacitatea unei doze unice de ondansetron în prevenirea greațurilor și a vărsăturilor post-operatorii a fost investigată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe 670 copii cu vârsta între 1 la 24 luni (vârsta post-conceptuală ≥ 44 săptămâni, greutatea ≥ 3 kg). Subiecții incluși au fost programați pentru a fi supuși unei intervenții chirurgicale sub anestezie generală și au avut un statut ASA ≤ III. A fost administrată o singură doză de 0,1 mg ondansetron/kg în decurs de cinci minute de la inducerea anesteziei. Proporția subiecților care au prezentat cel puțin un episod emetic în cursul perioadei de evaluare de 24 de ore (ITT) a fost mai mare la pacienții care au primit placebo decât cei care au primit ondansetron (28% comparativ cu 11%, p <0,0001).

S-au efectuat patru studii dublu-orb placebo controlate pe 1469 pacienți, bărbați și femei (cu vârste între 2 și 12 ani), care au fost supuși unei anestezii generale. Pacienții au fost distribuiți aleator pentru o doză unică intravenoasă de ondansetron (0,1 mg/kg pentru copiii care au greutatea de 40 kg sau mai puțin și 4 mg pentru copiii care au greutatea peste 40 kg; număr de pacienți = 735) sau pentru placebo (număr de pacienți = 734). Medicamentul studiat a fost administrat timp de cel puțin 30 secunde, imediat înainte sau după inducerea anesteziei. Ondansetron a fost semnificativ mai eficient în comparație cu placebo în prevenirea greței și vărsăturilor. Rezultatele acestor studii sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabel 3 Prevenirea și tratamentul GVPO la copii și adolescenți - Răspunsul la tratament timp de 24 ore

Studiu	Obiectiv final	Ondansetron %	Placebo %	Valoarea p
S3A380	RC	68	39	≤0,001
S3GT09	RC	61	35	≤0,001
S3A381	RC	53	17	≤0,001
S3GT11	Fără greață	64	51	0,004
S3GT11	Fără vărsături	60	47	0,004

RC = fără episoade de emeză, fără utilizarea antiemeticelor de salvare sau fără întreruperea tratamentului

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

În cazul administrării pe cale orală, ondansetron este absorbit pasiv și complet din tractul gastrointestinal și trece primul pasaj hepatic.
După o doză de 8 mg, peak-ul plasmatic este de aproximativ 30 ng/ml și se obține după 1,5 ore. Pentru doze peste 8 mg, există creșteri în concentrația plasmatică mai mari decât proporția de creștere a dozei. Aceasta poate arăta metabolizarea în primul pasaj hepatic la doze orale mai mari. În urma administrării unei doze orale unice de 8 mg ondansetron comprimate, biodisponibilitatea medie este de aproximativ 55-60%.
În cazul administrării orale, biodisponibilitatea este ușor crescută în prezența alimentelor, dar nu este afectată de administrarea antiacidelor.
Studii efectuate la voluntari sănătoși vârstnici au demonstrat o creștere ușoară, dar nesemnificativă din punct de vedere clinic a biodisponibilității orale (65%) și a timpului de înjumătățire plasmatică (5 ore) ale ondansetronului în funcție de vârstă.

Distribuția ondansetronului după administrarea pe cale orală, intramusculară sau intravenoasă este similară, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore și un volum de distribuție la starea de echilibru de aproximativ 140 litri. O expunere sistemică echivalentă se obține după administrarea intramusculară și intravenoasă a ondansetronului.

După administrarea unei perfuzii pe cale intravenoasă cu 4 mg ondansetron timp de peste 5 minute a rezultat o concentrație plasmatică maximă de aproximativ 65 ng/ml. După administrarea intramusculară de ondansetron, concentrația plasmatică maximă rezultată în decurs de 10 minute de la injectare este de aproximativ 25 ng/ml.

Legarea ondansetronului de proteine se realizează în procent de 70-76%. Ondansetron este predominant eliminat din circulația sistemică prin căile enzimatice ale metabolismul hepatic. Mai puțin de 5% din doza absorbită este excretată nemodificată prin urină. Absența enzimei CYP2D6 nu afectează farmacocinetica ondansetronului. Proprietățile farmacocinetice ale ondansetronului sunt neschimbate la doze repetate.

Grupuri speciale de pacienți

După administrarea orală a unei doze de ondansetron au fost observate diferențe în funcție de sex în distribuția ondansetronului, femeile având viteza și mărimea de absorbție mai mari, un clearance sistemic și un volum aparent de distribuție reduse (ajustate în funcție de greutate).

Copii și adolescenți (cu vârsta înte 1 lună și 17 ani)
La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 1 și 4 luni (n = 19) normal ponderali, care au suferit interventii chirurgicale, eliminarea a fost cu aproximativ 30% mai lentă decât la pacienții cu vârste cuprinse între 5 și 24 luni (n = 22), dar comparabilă la pacienții cu vârsta între 3 și 12 ani. Timpul de înjumătățire raportat la pacienții cu vârstă între 1 și 4 luni a fost în medie de 6,7 ore, comparativ cu 2,9 ore pentru pacienții din grupele de vârstă 5 - 24 luni și 3 - 12 ani. Diferențele parametrilor farmacocinetici la grupul de pacienți de 1 - 4 luni pot fi explicate în parte prin procentul mai mare de apă totală din organism la nou-născuți și sugari și un volum mai mare de distribuție al medicamentelor solubile în apă, cum este ondansetron.

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 12 ani care au suferit interventii chirurgicale elective cu anestezie generală, valorile absolute atât pentru eliminarea, cât și pentru volumul de distribuție al ondansetronului au fost reduse în comparație cu valorile înregistrate la pacienții adulți. Ambii parametrii au crescut în funcție de greutate după un model liniar, iar de la vârsta de 12 ani valorile au fost apropie de cele ale tinerilor adulților. Când valorile eliminării și volumului de distribuție au fost corectate cu greutatea corporală, valorile pentru acești parametri au fost similare între diferitele grupuri de vârstă. Utilizarea dozării pe baza greutății compensează schimbările legate de vârsta și este eficient în normalizarea expunerii sistemice la pacienții copii și adolescenți.

Analiza farmacocinetică după administrarea intravenoasă de ondansetron a fost efectuată pe 428

subiecți (pacienți cu cancer, pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală și pacienți sănătoși) cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 44 ani. În urma acestei analize s-a observat că expunerea sistemică (ASC) la copii și adolescenți în urma administrării de ondansetron pe cale orală sau i.v. este comparabilă cu cea observată la adulți, excepție făcând sugarii cu vârste cuprinse între 1 și 4 luni. Volumul a fost în legătură cu vârsta și a fost mai scăzut la adulți decât la sugari și copii. Clearance-ul a fost legat de de greutate și nu de vârstă, excepție făcând sugarii cu vârste cuprinse între 1 și 4 luni. Este dificil de concluzionat dacă a existat o reducere suplimentară a clearance-ului legată de vârstă la sugarii cu vârste cuprinse între 1 și 4 luni sau există pur și simplu o variabilitate inerentă datorită numărului mic de subiecți din această grupă de vârstă. Întrucât pacienților cu vârsta sub 6 luni li se va administra o singură doză în tratamentul GVPO, un clearance scăzut este posibil să nu fie relevant din punct de vedere clinic.

Persoane în vârstă
Studiile timpurii de fază I pe volunatari vârstnici sănătoși au arătat o scădere a clearance-ului și o creștere a timpului de înjumătățire a ondansetronului. Cu toate acestea, variabilitatea mare inter-subiect a dus la o suprapunere considerabilă a parametrilor farmacocinetici între subiecții tineri (< 65 ani) și subiecții vârstnici (≥ 65 ani), iar între pacienții tineri și vârstnici bolnavi de cancer înrolați în studiile clinice GVIC (Greață și Vărsături induse de Chimioterapie) nu au existat diferențe generale în materie de siguranță sau eficacitate pentru a susține o recomandare de dozare diferită la persoanele în vârstă.
Pe baza mai multor concentrații plasmatice și modelarea expunere-răspuns mai recente a ondansetronului, se preconizează un efect mai mare asupra QTcF la pacienții cu vârsta ≥75 ani în comparație cu adulții tineri.
Sunt furnizate informații specifice pentru dozarea la pacienții cu vârsta peste 65 ani și peste 75 ani (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală
La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 15 și 60 ml / min), clearance-ul sistemic și volumul de distribuție sunt reduse în urma administrării i.v., rezultând într-o ușoară, dar nesemnificativă creștere din punct de vedere clinic a timpului de înjumătățire (5,4 ore). Un studiu efectuat la pacienții cu insuficiență renală severă care au necesitat hemodializă regulată (studiat între ședințele de dializă) au arătat că farmacocinetica ondansetronului rămâne în esență neschimbată ca urmare a administrării iv.

Insuficiență hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul sistemic este redus semnificativ, cu prelungirea timpilor de înjumătățire (15-32 ore), precum și o biodisponibilitate orală ce se apropie de 100% datorită metabolismului pre-sistemic redus.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Nu există date relevante.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilităţi

Osetron se poate amesteca numai cu următoarele soluţii perfuzabile: clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, manitol 10%, soluţie Ringer, clorură de potasiu 0,3%. Soluţia diluată trebuie utilizată imediat. Osetron nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau soluţii perfuzabile (în afara celor menţionate) în aceeaşi seringă sau pungă de perfuzie.
Diluarea soluţiei injectabile Osetron în soluţii vehicul se va face imediat înaintea administrării.

Compatibilitatea cu alte medicamente
La nivelul tubului de perfuzie pot fi administrate următoarele medicamente:
- cisplatină în concentraţii de până la 0,48 mg/ml administrată timp de 1 - 8 ore;
- 5-fluorouracil în concentraţii de până la 0,8 mg/ml cu o viteză de minim 20 ml/oră; concentraţiile mai mari pot determina precipitarea ondansetronului.
- carboplatin în concentraţii cuprinse între 0,18 - 9,9 mg, administrat timp de 10 minute – o oră;
- etoposid în concentraţii cuprinse între 0,144 - 0,25 mg/ml, administrat timp de 30 minute – o oră;
- ceftazidimă în doze între 250 mg şi 2 g; soluţiile se prepară cu apă pentru preparate injectabile şi se injectează i.v. în bolus timp de aproximativ 5 minute;
- doxorubicină în doze între 10 –100 mg; soluţiile se prepară cu apă pentru preparate injectabile şi se injectează i.v. în bolus în aproximativ 5 minute;
- fosfatul sodic de dexametazonă în doză de 20 mg în injectie intravenoasă lent timp de 2-5 minute la nivelul tubului de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

OSETRON 4 mg soluţie injectabilă
Cutie cu un blister Al/PVC cu 5 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu punct de rupere și un inel de culoare roșie pe gâtul fiolei, a câte 2 ml soluţie injectabilă.

OSETRON 8 mg soluţie injectabilă
Cutie cu un blister Al/PVC cu 5 fiole din sticlă incoloră (tip I), prevăzute cu punct de rupere şi un inel de culoare roşie pe gâtul fiolei, a câte 4 ml soluţie injectabilă.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Dr. Reddy’s Laboratories România S.R.L.
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, spațiul 1, etaj 5
Sector 1, Bucureşti, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

11710/2019/01
11711/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.