

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTULECZNICZEGO

ATOSSA, 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 8 mg ondansetronu (*Ondansetronum*) w postaci dwuwodnego chlorowodorku ondansetronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, gładkie, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Zapobieganie i leczenie nudności oraz wymiotów wywołanych chemioterapią i radioterapią nowotworów.

Zapobieganie i leczenie nudności oraz wymiotów w okresie pooperacyjnym.

Dzieci i młodzież

Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią nowotworów u dzieci o powierzchni ciała większej niż 1,2 m².

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ondansetronu doustnie w zapobieganiu i leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów; zaleca się stosowanie w tym wskazaniu ondansetronu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią lub radioterapią

Siła działania wymiotnego leczenia przeciwnowotworowego zależy od dawki i chemioterapii oraz radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Wybór schematu dawkowania powinien być ustalany według stopnia nasilenia nudności i wymiotów.

Dorośli

Chemioterapia o umiarkowanym działaniu wymiotnym i radioterapia

W dniu przeprowadzenia chemioterapii o średnim działaniu wymiotnym lub radioterapii wywołującej wymioty ondansetron można podać pacjentowi doustnie, dożylnie, domięśniowo lub, doodbytniczo.

Zalecana dawka doustna to 8 mg ondansetronu. Należy ją podać na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii. Dawkę doustną 8 mg należy powtórzyć po 12 godzinach.

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym, zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni.

Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym (np. duże dawki cisplatyny)

Ondansetron może być podany doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo.

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej, doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni. Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież - nudności i wymioty wywołane chemioterapią nowotworów u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i u młodzieży

Dawkę ondansetronu stosowanego w przypadku nudności oraz wymiotów wywołanych chemioterapią można ustalić albo w przeliczeniu na powierzchnię ciała, albo w przeliczeniu na masę ciała (patrz poniżej). Dawki dobowe są większe w przypadku przeliczenia na masę ciała niż w przypadku przeliczenia na powierzchnię ciała (patrz punkt 4.4).

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych odnośnie stosowania ondansetronu w zapobieganiu opóźnionym lub przedłużonym nudnościom oraz wymiotom wywołanym chemioterapią. Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych odnośnie stosowania ondansetronu u dzieci w przypadku nudności i wymiotów wywołanych radioterapią.

Tabletki Atossa 8 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci o powierzchni ciała $1,2 \text{ m}^2$ lub mniejszej. Małym dzieciom podaje się ondansetron w postaci syropu, tabletki 4 mg lub w postaci do stosowania dożylnego.

Dawkowanie w przeliczeniu na powierzchnię ciała

Ondansetron należy podawać dożylnie, w pojedynczej dawce $5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Pojedyncza dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg. Po upływie dwunastu godzin, można rozpocząć stosowanie ondansetronu doustnie i kontynuować je do 5 dni (Tabela 1).

Całkowita dawka dobową podawaną w dawkach podzielonych nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg.

Tabela 1: Dawkowanie w chemioterapii, w przeliczeniu na powierzchnię ciała - 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 pc. ondansetronu dożylnie plus 2 mg ondansetronu w postaci syropu po 12 godzinach	2 mg ondansetronu w postaci syropu co 12 godzin
≥ 0,6 m ² do ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² pc. ondansetronu dożylnie plus 4 mg ondansetronu w postaci syropu lub tabletki po 12 godzinach	4 mg ondansetronu w postaci syropu lub tabletki co 12 godzin
>1,2 m ²	5 mg/ m ² pc. lub 8 mg dożylnie plus 8 mg w postaci syropu lub tabletki po 12 godzinach	8 mg w postaci syropu lub tabletki co 12 godzin

a Dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg.

b Całkowita dawka dobową nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg ondansetronu.

Dawkowanie w przeliczeniu na masę ciała:

W przypadku przeliczenia na masę ciała dawki dobowe są większe niż w przypadku przeliczenia na pole powierzchni ciała.

Ondansetron należy podawać dożylnie, w pojedynczej dawce 0,15 mg/kg mc., bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Pojedyncza dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg. Można podać dożylnie dwie kolejne dawki w czterogodzinnych odstępach czasu. Po upływie dwunastu godzin można rozpocząć stosowanie ondansetronu doustnie i kontynuować je 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: Dawkowanie w chemioterapii, w przeliczeniu na masę ciała - 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. ondansetronu dożylnie co 4 godziny	2 mg ondansetronu w postaci syropu, co 12 godzin
>10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. ondansetronu dożylnie co 4 godziny	4 mg ondansetronu w postaci syropu lub tabletki co 12 godzin

a Dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg ondansetronu.

b Całkowita dawka dobową nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg ondansetronu.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawkowania ani zmiana częstości lub drogi podawania ondansetronu.

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego

Dorośli

Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego, zalecaną dawką doustną ondansetronu jest 16 mg podane na godzinę przed znieczuleniem.

Leczenie nudności i wymiotów pooperacyjnych

W okresie pooperacyjnym, do leczenia nudności i wymiotów zalecane jest podawanie ondansetronu dożylnie lub domięśniowo.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca i u młodzieży

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ondansetronu doustnie w zapobieganiu i leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów w tej grupie wiekowej; zaleca się stosowanie ondansetronu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (nie krótszym niż 30 sekund) w tym wskazaniu.

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

Osoby w podeszłym wieku

Liczba doniesień dotyczących zapobiegania i leczenia pooperacyjnych nudności i wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku jest niewielka, jednak ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych chemioterapią.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki dobowej ani zmiany częstości lub drogi podawania ondansetronu.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z umiarkowanymi lub znacznymi zaburzeniami czynności wątroby klirens ondansetronu jest istotnie zmniejszony, a okres półtrwania w surowicy jest znacznie wydłużony. U tych osób nie należy przekraczać dawki dobowej 8 mg.

Pacjenci słabo metabolizujący sparteinę/ debryzochinę

U pacjentów słabo metabolizujących sparteinę i debryzochinę okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji nie ulega zmianie. W związku z tym po podaniu kolejnych dawek produktu ekspozycja na ondansetron jest taka jak w populacji ogólnej. Nie ma więc konieczności zmiany dawki dobowej ani zmiany częstości podawania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo stosuje się ondansetron w innej postaci farmaceutycznej. Na rynku są dostępne produkty zawierające ondansetron w postaci do podania doustnego, doodbytniczego i pozajelitowego.

Tabletki Atossa 8 mg nie można dzielić. Na rynku są dostępne tabletki zawierające ondansetron w mniejszej dawce (4 mg).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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

Opisywano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, u których stwierdzano nadwrażliwość na innych antagonistów receptorów 5-HT₃.

W przypadku wystąpienia zaburzeń oddechowych należy zastosować leczenie objawowe i zachować szczególną ostrożność, ponieważ zaburzenia te mogą być zwiastunami reakcji nadwrażliwości.

Ondansetron powoduje wydłużenie odstępu QT w sposób zależny od dawki (patrz punkt 5.1). Ponadto, po wprowadzeniu ondansetronu do obrotu u pacjentów stosujących ondansetron opisywano przypadki częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes. Należy unikać stosowania ondansetronu u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT. Należy zachować ostrożność, stosując ondansetron u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QTc, w tym u pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, zastoinową niewydolnością serca, bradykardią oraz u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze wywołujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia gospodarki elektrolitowej.

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 zastosowaniem ondansetronu należy skorygować hipokaliemię i hipomagnezemię.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego (obejmującego zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po jednoczesnym zastosowaniu ondansetronu i innych leków serotoninergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz buprenorfiny). Jeśli równoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta szczególnie podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i/lub objawy żołądkowo-jelitowe. W przypadku podejrzenia zespołu serotoninowego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w zależności od nasilenia objawów.

Ondansetron może wydłużać czas pasaży w jelicie grubym, dlatego pacjenci z objawami podostrej niedrożności jelit powinni być obserwowani po podaniu leku.

U pacjentów po operacji usunięcia migdałków, stosowanie ondansetronu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może maskować utajone krwawienie. Z tego względu należy tych pacjentów poddać wnikliwej obserwacji po podaniu ondansetronu.

Dzieci i młodzież

W przypadku stosowania ondansetronu u dzieci i młodzieży w skojarzeniu z chemioterapią o działaniu hepatotoksycznym, pacjentów należy uważnie obserwować w celu stwierdzenia czy nie występują zaburzenia czynności wątroby.

Po przeliczaniu dawki na masę ciała i podaniu trzech dawek w odstępach 4-godzinnych, całkowita dawka dobową będzie większa niż po podaniu pojedynczej dawki 5 mg/ m² i kolejnych dawek doustnych. W badaniach klinicznych nie porównywano skuteczności tych dwóch różnych schematów dawkowania. Porównanie krzyżowe wskazuje na podobną skuteczność obu schematów (patrz punkt 5.1).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak danych, aby ondansetron nasilał bądź hamował metabolizm innych, jednocześnie podawanych leków. W badaniach nie wykazano interakcji ondansetronu z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, tramadolem, morfiną, lignokainą, tiopentalem i propofolem.

Ondansetron jest metabolizowany przez enzymy wątrobowego cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. W wyniku tego, że ondansetron jest metabolizowany przez różne enzymy, hamowanie lub zmniejszenie aktywności jednego z nich (np. genetycznie uwarunkowana niewydolność CYP2D6) jest zwykle kompensowane przez inne enzymy i powoduje niewielkie lub nieistotne zmiany klirensu i wielkości dawki ondansetronu.

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

Skojarzone stosowanie ondansetronu z lekami wywołującymi wydłużenie odstępu QT może powodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu z lekami o działaniu kardiotoksycznym (np. antracykliny takie jak doksorubicyna, daunorubicyna lub trastuzumab), antybiotykami (takimi jak erytromycyna lub ketokonazol), lekami przeciwartmicznymi (takimi jak amiodaron) oraz lekami beta-adrenolitycznymi (takimi jak atenolol lub tymolol) może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (obejmującego zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po jednoczesnym zastosowaniu ondansetronu i innych leków serotoninergicznych (w tym SSRI, SNRI i buprenorfiny) (patrz punkt 4.4). Zaleca się również ostrożność w przypadku tych leków.

Apomorfina

Jednoczesne stosowanie ondansetronu z apomorfina jest przeciwwskazane, na podstawie zgłoszeń o występowaniu znacznego niedociśnienia tętniczego oraz utraty świadomości podczas jednoczesnego podawania ondansetronu i chlorowodoru apomorfiny.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna

U pacjentów leczonych silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna), klirens ondansetronu po podaniu doustnym był wzmożony a stężenie ondansetronu we krwi było zmniejszone.

Tramadol

Dane z małych badań wskazują, że ondansetron może zmniejszać 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 powiązane ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych 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 wad wrodzonych serca wykazują sprzeczne wyniki. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie niepożądane działanie dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość.

Badania reprodukcji u szczurów i królików nie wykazały, by ondansetron był szkodliwy dla płodu, gdy podawano go podczas organogenezy w dawkach, licząc w oparciu o powierzchnię ciała, odpowiadających około 6- i 24-krotności maksymalnej zalecanej dawki doustnej (24 mg / dobę). Dane dotyczące bezpieczeństwa ondansetronu podczas ciąży są ograniczone, a wyniki dostępnych badań farmako-epidemiologicznych są niespójne. Zgłaszano przypadki wad wrodzonych po wprowadzeniu do obrotu, gdy ondansetron był stosowany w czasie ciąży, jednak doniesienia te są niewystarczające, aby ustalić związek przyczynowy

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ondansetron przenika do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących wpływu ondansetronu na dziecko karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Wykazano jednak, że ondansetron przenika do mleka zwierząt (szczurów). Dlatego zaleca się, aby matki otrzymujące ondansetron nie karmiły piersią.

Płodność

Przed rozpoczęciem przyjmowania ondansetronu należy upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że ondansetron może zaszkodzić rozwijającemu się płodowi. Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie, zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji (metody o skuteczności powyżej 99%) podczas przyjmowania ondansetronu i przez dwa dni po odstawieniu produktu leczniczego. Ondansetron nie wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykazano w przeprowadzonych testach psychomotorycznych, aby ondansetron upośledzał wykonywanie czynności bądź wywoływał sedację.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane przedstawiono z uwzględnieniem podziału na układy narządów oraz na częstość występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano jako:

Bardzo często: $\geq 1/10$;

Często: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

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

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$;

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych określone jako występujące bardzo często, często i niezbyt często, ustalono przede wszystkim na podstawie badań klinicznych, przy czym uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych w grupach otrzymujących

placebo. Dane dotyczące działań niepożądanych zgłaszanych rzadko i bardzo rzadko pochodzą głównie z raportów z okresu po wprowadzeniu ondansetronu do obrotu.

Częstości są ustalone według standardowych, zalecanych dawek ondansetronu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego, niekiedy o ciężkim przebiegu, w tym również reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Bóle głowy

Niezbyt często: Drgawki, ruchy mimowolne (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego jak napadowe, przymusowe patrzenie w górę/napady dystoniczne i dyskinezy)⁽¹⁾

Rzadko: Zawroty głowy

Zaburzenia oka

Rzadko: Przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), przede wszystkim podczas podawania dożylnego.

Bardzo rzadko: Przemijający zanik widzenia⁽²⁾

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Arytmia, bóle w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST w zapisie EKG lub bez, bradykardia

Rzadko: Wydłużenie odstępu QT (w tym częstoskurcz komorowy typu *Torsade de Pointes*)

Zaburzenia naczyniowe

Często: Uczucie gorąca (nagłe zaczerwienieni) lub uczucie ciepła

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: Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych⁽³⁾

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Toksyczne wykwity skórne, w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN)

⁽¹⁾ Bez istotnego, trwałego wpływu na stan kliniczny pacjenta.

⁽²⁾ 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.

⁽³⁾ Te zaburzenia stwierdzano często u pacjentów otrzymujących cisplatynę.

Działania niepożądane leku pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i opisanych w literaturze (częstość nieznana)

Wymienione poniżej działania niepożądane oparte są na spontanicznych zgłoszeniach i opisach dostępnych w literaturze w okresie po wprowadzeniu ondansetronu do obrotu. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie w populacji o nieokreślonej liczebności, niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, którą klasyfikuje się zatem jako częstość nieznana. Działania niepożądane leku są wymienione według klasyfikacji układów i narządów podanej w MedDRA.

Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: Niedokrwienie mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Profil działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży jest zgodny z opisany 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, 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 przedmiotowe i podmiotowe

Obecnie niewiele wiadomo na temat przedawkowania ondansetronu, chociaż w większości przypadków objawy były podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów przyjmujących zalecane dawki (patrz punkt 4.8). Objawy te obejmowały zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i epizody naczynio-ruchowe zależne od czynności nerwu błędnego z przemijającym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. Ondansetron wydłuża odstęp QT w sposób zależny od dawki. W razie przedawkowania zleca się monitorowanie EKG.

Dzieci i młodzież

Po przypadkowym przedawkowaniu ondansetronu w postaci doustnej (szacunkowo przyjęta dawka przekraczająca 4 mg/kg mc.) u niemowląt i dzieci w wieku od 12 miesięcy do 2 lat zgłaszano objawy odpowiadające zespołowi serotoninowemu.

Leczenie

Nie ma specyficznego antidotum dla ondansetronu. We wszystkich przypadkach podejrzenia przedawkowania należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Dalsze postępowanie powinno być prowadzone zgodnie ze wskazaniem klinicznymi lub zaleceniami regionalnych centrów toksykologicznych, jeśli są one dostępne. Stosowanie ipekakuany w leczeniu przedawkowania ondansetronu nie jest zalecane, z uwagi na przeciwwymiotne działanie ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom. Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃, kod ATC: A04AA01.

Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃). Jego dokładny mechanizm działania w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Promieniowanie jonizujące oraz cytostatyki mogą powodować uwalnianie serotoniny (5-HT) w jelicie cienkim, zapoczątkowując tym samym odruch wymiotny w następstwie pobudzenia poprzez receptory 5-HT₃ dośrodkowych włókien nerwu błędnego. Ondansetron blokuje inicjowanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwalnianie serotoniny w *area postrema*, zlokalizowanej na dnie IV komory. Może to wywołać wymioty także na drodze pobudzenia ośrodkowego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemioterapią i radioterapią wynika z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Jakkolwiek mechanizm działania ondansetronu w wymiotach okresu okołoperacyjnego jest nieznany, to jednak wydaje się bardzo prawdopodobne, iż nie różni się od mechanizmu opisanego powyżej. Ondansetron nie zmienia stężeń prolaktyny w osoczu. Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy nie jest ustalona.

Wpływ ondansetronu na odstęp QTc oceniano w wykonywanym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo i aktywną kontrolą (moksyflokscyna), badaniu w układzie naprzemiennym (crossover) u 58 zdrowych, dorosłych mężczyzn i kobiet. Zastosowano ondansetron w dawkach 8 mg i 32 mg w postaci infuzji dożylniej trwającej 15 minut. Po zastosowaniu większej z badanych dawek wynoszącej 32 mg, maksymalna średnia (górna granica 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu do placebo po skorygowaniu wartości wyjściowych wyniosła 19,6 (21,5) msec. Po zastosowaniu mniejszej z badanych dawek wynoszącej 8 mg, maksymalna średnia (górna granica 90% przedziału ufności) różnica w QTcF w porównaniu do placebo po skorygowaniu wartości wyjściowych wyniosła 5,8 (7,8) msec. W niniejszym badaniu nie zanotowano pomiarów większych niż 480 msec i wydłużenia odstępu QTcF ponad 60 msec. Nie zaobserwowano istotnych zmian w zmierzonych odstępach PR i zespole QRS zapisu elektrokardiograficznego.

Dzieci i młodzież

Nudności oraz wymioty wywołane chemioterapią

Skuteczność ondansetronu w zapobieganiu i hamowaniu nudności oraz wymiotów wywołanych chemioterapią przeciwnowotworową oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 415 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat (S3AB3006). W dniach, w których podawano chemioterapię pacjenci otrzymywali albo ondansetron 5 mg/m² pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie po 8-12 godzinach, albo ondansetron 0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie po 8-12 godzinach. Po zakończeniu chemioterapii pacjenci z obu grup otrzymywali ondansetron w postaci syropu w dawce 4 mg dwa razy na dobę przez 3 dni. Całkowite zahamowanie wymiotów w dniu chemioterapii, w którym objawy były najbardziej nasilone, uzyskano w 49% (5 mg/m² pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie) i 41% (0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ani rodzaju działań niepożądanych w obu grupach.

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (S3AB4003) u 438 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat, całkowite zahamowanie wymiotów w dniu chemioterapii, w którym objawy były najbardziej nasilone, stwierdzono u:

- 73% pacjentów otrzymujących ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m² pc. z deksametazonem w dawce 2-4 mg podawanym doustnie;
- 71% pacjentów otrzymujących ondansetron w postaci syropu w dawce 8 mg z deksametazonem w dawce 2-4 mg podawanym doustnie w dniach stosowania chemioterapii.

Po zakończeniu chemioterapii pacjenci z obu grup otrzymywali ondansetron w postaci syropu w dawce 4 mg dwa razy na dobę przez 2 dni. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ani rodzaju działań niepożądanych w obu grupach.

Skuteczność ondansetronu w grupie 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy oceniano w otwartym, badaniu bez grupy kontrolnej (S3A40320). Wszystkie dzieci otrzymały dożylnie trzy dawki 0,15 mg/kg mc. ondansetronu, pierwszą 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii a kolejne dawki cztery godziny i osiem godzin po podaniu pierwszej. Całkowite zahamowanie wymiotów uzyskano u 56% pacjentów.

W innym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej (S3A239) oceniano skuteczność ondansetronu u dzieci w wieku < 12 lat, po podaniu jednej dawki 0,15 mg/kg dożylnie i następnie dwóch dawek 4 mg doustnie oraz u dzieci w wieku > 12 lat po podaniu dwóch dawek 8 mg doustnie (całkowita liczba pacjentów n = 28). Całkowite zahamowanie wymiotów uzyskano u 42% pacjentów.

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, u 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek z uwzględnieniem wieku ciążowego > 44 tygodni, masa ciała > 3 kg). Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli zaplanowany zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym oraz uzyskali ocenę w klasyfikacji ASA < III. Pojedynczą dawkę 0,1 mg/kg mc. ondansetronu podawano w ciągu pięciu minut od wprowadzenia do znieczulenia. Odsetek pacjentów, u których w ciągu okresu obserwacji trwającego 24 godziny wystąpił co najmniej jeden epizod wymiotów był większy w grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących ondansetron (28% vs 11%, $p < 0,0001$).

Przeprowadzono cztery badania metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, w których brało udział 1469 pacjentów obu płci (w wieku od 2 do 12 lat), poddawanych znieczuleniu ogólnemu. Pacjentów przydzielono losowo albo do grupy, w której podawano dożylnie jedną dawkę ondansetronu (0,1 mg/kg mc. w przypadku pacjentów z masą ciała 40 kg i poniżej lub 4 mg w przypadku pacjentów z masą ciała powyżej 40 kg; liczba pacjentów = 735)), albo do grupy, w której podawano placebo (liczba pacjentów = 734). Badaną substancję czynną podawano we wstrzyknięciu trwającym co najmniej 30 sekund, bezpośrednio przed albo po wprowadzeniu do znieczulenia. Ondansetron wykazał istotnie większą skuteczność w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w porównaniu z placebo. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego u dzieci i młodzieży - Odpowiedź na leczenie w ciągu 24 godzin

Badanie	Punkt końcowy	Ondansetron %	Placebo %	P
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Bez nudności	64	51	0,004
S3GT11	Bez wymiotów	60	47	0,004

CR = bez wymiotów, doraźnego leczenia przeciwwymiotnego lub odstawienia

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ondansetron jest biernie i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 30 ng/ml ondansetron osiąga po około 1,5 godziny od podania dawki 8 mg. Dla dawek powyżej 8 mg układowa ekspozycja na ondansetron zwiększa się bardziej niż proporcjonalnie do dawki; może to być związane z pewnym zmniejszeniem się metabolizmu pierwszego przejścia przy większych dawkach podawanych doustnie. Biodostępność po podaniu doustnym nieznacznie się zwiększa w obecności

pokarmu, ale nie zmienia się po produktach zobojętniających. Badania z udziałem zdrowych ochotników w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wykazały niewielki, ale nieistotny klinicznie wzrost biodostępności po podaniu doustnym (65%) oraz wydłużenie okresu półtrwania (5 godzin) ondansetronu w zależności od wieku. Stwierdzono pewne różnice zależne od płci, gdyż u kobiet szybkość i wielkość wchłaniania produktu po podaniu doustnym były większe natomiast klirens ogólnoustrojowy i objętość dystrybucji (po uwzględnieniu masy ciała) były mniejsze. Dystrybucja ondansetronu po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym jest podobna a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 3 godzin zaś objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 140 l. Po podaniu ondansetronu domięśniowo lub dożylnie ekspozycja ogólnoustrojowa jest równoważna.

Ondansetron wiąże się z białkami osocza w 70-76%. Ondansetron jest usuwany z krążenia ogólnego głównie poprzez metabolizm wątrobowy z udziałem licznych szlaków enzymatycznych. Mniej niż 5% wchłoniętej dawki wydala się z moczem w postaci niezmiennionej. Brak enzymu CYP2D6 nie ma wpływu na farmakokinetykę ondansetronu. Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu nie ulegają zmianie w czasie wielokrotnego podawania.

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) poddawanych zabiegom chirurgicznym klirens dostosowany do masy ciała był o około 30% wolniejszy niż u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy (n = 22), ale porównywalny ze stwierdzonym w grupie pacjentów w wieku od 3 do 12 lat. Okres półtrwania wynosił około 6,7 godzin u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy w porównaniu do 2,9 godzin u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy i od 3 do 12 lat. Różnice parametrów farmakokinetycznych w grupie dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy można częściowo uzasadnić większą procentową zawartością wody w organizmie u noworodków i niemowląt oraz większą objętością dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

W grupie dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 12 lat, poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu były zmniejszone w porównaniu do wartości u dorosłych pacjentów. Obydwa parametry zwiększały się w sposób liniowy wraz ze zwiększeniem masy ciała i u młodzieży w wieku 12 lat osiągały wartości stwierdzane u młodych osób dorosłych. Wartości klirensu i objętości dystrybucji dostosowane do masy ciała były podobne we wszystkich grupach wiekowych. Ustalanie dawki w przeliczeniu na masę ciała kompensuje różnice związane z wiekiem pacjentów i pozwala znormalizować ogólną ekspozycję u dzieci i młodzieży.

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną po dożylnym podaniu ondansetronu u 428 osób (pacjentów z nowotworami, pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, zdrowych ochotników) w wieku od 1 miesiąca do 44 lat. W oparciu o tę analizę stwierdzono, że całkowita ekspozycja (AUC) na ondansetron po podaniu doustnym lub dożylnym u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy, była porównywalna ze stwierdzoną u dorosłych. Objętość dystrybucji była uzależniona od wieku i była mniejsza u osób dorosłych niż u niemowląt i dzieci. Klirens był zależny od masy ciała, ale nie od wieku, z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy. Trudno jednoznacznie stwierdzić czy u niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy klirens był dodatkowo zmniejszony z powodu wieku, czy jedynie w wyniku zmienności spowodowanej małą liczbą przebadanych pacjentów w tej grupie wiekowej. Ponieważ pacjenci w wieku poniżej 6 miesięcy otrzymują tylko pojedynczą dawkę ondansetronu w przypadku nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego, jest mało prawdopodobne aby zmniejszenie klirensu miało znaczenie kliniczne.

Pacjenci 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 młodymi (w wieku poniżej 65 lat) a osobami w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych). Ogółem nie zaobserwowano różnic bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami młodymi a pacjentami w podeszłym wieku włączonymi do badań klinicznych nad zastosowaniem ondansetronu w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów po chemioterapii, uzasadniających 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).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15 ml/minutę do 60 ml/minutę), zarówno klirens jak i objętość dystrybucji ondansetronu są zmniejszone po dożylnym podaniu leku, co powoduje nieznaczne, klinicznie nie istotne wydłużenie okresu półtrwania (5,4 h). Badania przeprowadzone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych hemodializą (badanie między dializami) wykazały, że farmakokinetyka ondansetronu nie zmienia się po podaniu dożylnym.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu doustnym, dożylnym lub domięśniowym klirens ondansetronu jest znacznie zmniejszony, okres półtrwania eliminacji wydłużony (od 15h do 32 h), a dostępność biologiczna zwiększa się do 100 % (na skutek zmniejszenia efektu pierwszego przejścia). Nie oceniano farmakokinetyki po podaniu ondansetronu w postaci czopka u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dwuletnie badania na myszach i szczurach, którym podawano ondansetron w dawkach do 10 mg/kg mc/dobę i 30 mg/kg mc/dobę, nie wykazały działania karcynogennego leku.

Ondansetron w standardowych testach nie wykazał działania mutagennego.

Ondansetron nie wywierał wpływu na płodność ani zdolność do rozmnażania szczurów samców i samic po doustnym podaniu dawek do 15 mg/kg mc./dobę.

W badaniach u zwierząt nie wykazano, aby ondansetron powodował uzależnienie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Skrobia kukurydziana żelowana
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza
Makrogol 6000
Glicerol
Tytanu dwutlenek (E171)
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera 10 tabletek, w blistrach z folii Aluminium/PCV, w tekturowym pudełku.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest, Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/7445

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 grudnia 1997

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO