

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ONDATRAN, 4 mg, tabletki powlekane

ONDATRAN, 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ONDATRAN, 4 mg: jedna tabletkę zawiera 4 mg ondansetronu (*Ondansetronum*), w postaci ondansetronu chlorowodoru dwuwodnego .

ONDATRAN, 8 mg: jedna tabletkę zawiera 8 mg ondansetronu (*Ondansetronum*), w postaci ondansetronu chlorowodoru dwuwodnego.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

ONDATRAN, 4 mg: Tabletki okrągłe, barwy jasnożółtej do żółtej.

ONDATRAN, 8 mg: Tabletki okrągłe, barwy jasnozielonej do zielonej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią i radioterapią nowotworów.
- Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Chemioterapia i radioterapia o działaniu wymiotnym

Dorośli

Intensywność nudności i wymiotów występujących podczas leczenia przeciwnowotworowego jest zróżnicowana i zależy od dawek oraz zastosowanych schematów chemioterapii i radioterapii. Dawka ondansetronu powinna być dobierana indywidualnie w zakresie od 8 mg do 32 mg na dobę według poniższych zaleceń.

Chemioterapia o średnim działaniu wymiotnym i radioterapia

Doustnie 8 mg 2 razy na dobę. Pierwszą dawkę ondansetronu należy podać 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii, a następną dawkę 8 mg po 12 godzinach.

W celu zapobiegania opóźnionym lub przedłużonym wymiotom po upływie pierwszej doby, leczenie należy kontynuować jeszcze przez 5 dni po zakończeniu chemioterapii. Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym i radioterapia

Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron, w postaci odpowiedniego produktu, w pierwszej dobie może być podawany parenteralnie.

W celu zapobiegania opóźnionym lub przedłużonym wymiotom po upływie pierwszej doby, leczenie należy kontynuować jeszcze przez 5 dni po zakończeniu chemioterapii. Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 lat i młodzież

Leczenie doustne produktem Ondatran w dawce 4 mg co 12 godzin można rozpocząć po 12 godzinach od ostatniego podania dożylnego ondansetronu i można je kontynuować do 5 dni po zakończeniu leczenia chemioterapią.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu poperacyjnego

Dorośli: doustnie 16 mg produktu Ondatran w pojedynczej dawce 1 godzinę przed znieczuleniem lub 8 mg godzinę przed znieczuleniem, a następnie dwie kolejne dawki po 8 mg co 8 godzin.

Dzieci: brak danych odnośnie doustnego stosowania leku w zapobieganiu nudnościom i wymiotom okresu poperacyjnego.

W zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów okresu poperacyjnego u dzieci zaleca się podawanie ondansetronu, w postaci odpowiedniego produktu, w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Osoby w podeszłym wieku: dawkowanie nie wymaga modyfikacji.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku, częstości podawania ani drogi podania.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby występuje znaczne zmniejszenie klirensu ondansetronu oraz znaczne wydłużenie jego okresu półtrwania w surowicy krwi. Dlatego u pacjentów tych nie należy przekraczać całkowitej dobowej dawki wynoszącej 8 mg.

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem sparteiny i debryzochiny

U osób, które wolno metabolizują sparteinę oraz debryzochinę okres półtrwania ondansetronu nie ulega zmianie. W związku z tym u tych pacjentów otrzymujących kolejne dawki leku metabolizm ondansetronu nie różni się od metabolizmu ogółu populacji. Nie ma konieczności modyfikacji wielkości dawek leku lub częstości jego podawania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Jednoczesne stosowanie z apomorfina ze względu na doniesienia o ciężkim niedociśnieniu tętniczym z możliwością utraty przytomności.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości na ondansetron były opisywane u pacjentów, wykazujących nadwrażliwość na inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃. Jeśli pojawią się zaburzenia związane z układem oddechowym należy jak najszybciej wdrożyć leczenie objawowe i dokładnie obserwować pacjenta, ponieważ mogą to być pierwsze objawy poważnych reakcji nadwrażliwości.

Rzadko, i głównie po podaniu dożylnym ondansetronu, opisywano przemijające zmiany w zapisie EKG, obejmujące wydłużenie odstępu QT. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub z zaburzeniami przewodzenia, u pacjentów otrzymujących leki przeciwarrytmiczne lub beta-adrenolityki oraz u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami elektrolitowymi.

Ondansetron należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego ze względu na możliwość wydłużenia czasu pasażu jelitowego. Pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit należy obserwować po podaniu ondansetronu.

Ze względu na zawartość laktozy, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Ondatran, 4 mg zawiera barwnik żółcień chinolinową (E 104), która może powodować reakcje alergiczne.

Produkt Ondatran, 8 mg zawiera barwnik tartrazynę (E 102), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, by ondansetron podawany z innymi lekami nasilał bądź hamował ich metabolizm. Badania nie wykazały żadnych interakcji farmakokinetycznych ondansetronu z alkoholem, temazepamem, furosemidem, tramadolem, propofolem.

Ondansetron jest metabolizowany przez wiele enzymów wątrobowego cytochrom P-450: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2. Dzięki dużej ilości enzymów zdolnych do metabolizowania ondansetronu, hamowanie lub zmniejszona aktywność jednego z metabolizujących go enzymów (np. genetycznie uwarunkowana niewydolność CYP2D6) jest zwykle kompensowana przez inne enzymy i pociąga za sobą niewielkie lub nieistotne zmiany w klirensie ondansetronu i zapotrzebowaniu na dawkę.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A4. U pacjentów leczonych tymi lekami klirens ondansetronu po podaniu doustnym był zwiększony, a stężenie ondansetronu we krwi było zmniejszone.

Pomimo braku obserwowanych farmakokinetycznych interakcji pomiędzy ondansetronem i tramadolem dane z 2 badań potwierdzają, że tramadol może zwiększać stężenie ondansetronu w osoczu.

Ondansetron podawany pacjentom stosującym leki wydłużające odstęp QT może spowodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu z lekami kardiotoksycznymi (np. antracykliny) może zwiększyć ryzyko wystąpienia arytmii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z apomorfina jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na ciążę płodność i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania ondansetronu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Doświadczenia na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego uszkadzającego wpływu na rozwój zarodka, płodu, przebieg ciąży oraz okres okołoporodowy. Ponieważ na podstawie badań na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć działania u ludzi, stosowanie ondansetronu u kobiet w ciąży nie jest zalecane.

Laktacja

U zwierząt wykazano, że ondasteron przenika do mleka matki. Dlatego zaleca się, by matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przeprowadzonych testach psychomotorycznych nie wykazano, by ondasteron upośledzał wykonywanie czynności bądź wykazywał działanie sedatywne.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako:

<i>bardzo często</i>	$\geq 1/10$
<i>często</i>	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
<i>niezbyt często</i>	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
<i>rzadko</i>	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
<i>bardzo rzadko</i>	$< 1/10\ 000$
<i>częstość nieznana</i> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych określone jako: bardzo często, często i niezbyt często ustalono przede wszystkim na podstawie badań klinicznych, przy czym uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych w grupach placebo. Dane dotyczące działań niepożądanych zgłaszanych rzadko i bardzo rzadko pochodzą głównie z raportów z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

Podane dane dotyczące częstości występowania mają charakter szacunkowy i uwzględniają postać leku oraz dawki zalecane w konkretnych wskazaniach.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy.

Niezbyt często: Drgawki, ruchy mimowolne (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego takie jak napadowe przymusowe patrzenie w górę, reakcje dystoniczne i dyskineza).

Rzadko: Zawroty głowy (podczas szybkiego podawania dożylnego).

Zaburzenia oka

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

Bardzo rzadko: Przemijające zaburzenia widzenia, przede wszystkim podczas podawania dożylnego. Pacjenci, u których wystąpiły takie objawy często przyjmowali cisplastyne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Zaburzenia rytmu serca, bóle w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST w zapisie EKG lub bez, bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Często: Uczucie gorąca lub zaczerwienienie.

Niezbyt często: Hipotensja.

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 (obserwowane głównie u pacjentów otrzymujących cisplatynę).

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu to: zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i epizody naczynio-ruchowe zależne od czynności nerwu błędnego z przemijającym blokiem przedsionkowo-komorowym II stopnia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania leku należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

Stosowanie ipekakuany do leczenia przedawkowania ondansetronu nie jest zalecane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom. Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃.

Kod ATC: A 04 AA 01

Ondansetron jest silnym, selektywnym antagonistą receptora serotoninowego 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 uwolnienie serotoniny w *area postrema*, zlokalizowanego na dnie IV komory. Może to wywołać wymioty także na drodze pobudzenia centralnego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemio- i radioterapią wynika z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ondansetron po podaniu doustnym jest biernie i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Po doustnym podaniu ondansetronu w dawce 8 mg maksymalne stężenie w surowicy krwi około 30 ng/ml osiągnięte jest po 1,5 godziny.

Po podaniu dawek większych niż 8 mg zależność stężenia ondansetronu w surowicy od dawki nie jest proporcjonalna. Wynikać to może ze zmniejszenia efektu pierwszego przejścia po doustnym podaniu większych dawek. Biodostępność ondansetronu u zdrowych ochotników (mężczyzn) po podaniu doustnym pojedynczej dawki 8 mg wynosiła około 55 do 60%. Biodostępność ondansetronu po podaniu doustnym nieznacznie się zwiększa w obecności pokarmu, natomiast nie zmienia się przy jednoczesnym podaniu środków zobojętniających. Badania u zdrowych ochotników w wieku podeszłym (powyżej 65 lat) wykazały nieznaczny, nieistotny klinicznie i zależny od wieku wzrost biodostępności (65%) i wydłużenie okresu półtrwania (5 godzin) ondansetronu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Dystrybucja ondansetronu po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym jest zbliżona. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 3 godziny, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym około 140 L. Wykazano różnice w dystrybucji ondansetronu zależne od płci. U kobiet stwierdzono większą szybkość i stopień wchłaniania po podaniu doustnym oraz zmniejszony klirens i objętość dystrybucji (w zależności od masy ciała).

Ondansetron wiąże się z białkami osocza w 70-76%.

Metabolizm

Ondansetron jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego w licznych szlakach metabolicznych. Brak enzymu CYP2D6 (uwarunkowany genetycznie) nie wpływa w sposób istotny na parametry farmakokinetyczne. Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu leku.

Eliminacja

Mniej niż 5% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne populacje 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 populacji pacjentów z grupy 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 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 z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15 - 60 ml/min) klirens i objętość dystrybucji po podaniu dożylnym ondansetronu zmniejszały się powodując niewielkie i klinicznie nieistotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godziny). Badanie przeprowadzone u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wymagających regularnej hemodializy (badanie prowadzono pomiędzy

dializami) wykazało, parametry farmakokinetyczne ondansetronu po podaniu dożylnym nie były istotnie zmienione.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ondansetronu u pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat. Pacjenci w starszym wieku nie wymagają zmiany dawkowania ondansetronu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby po podaniu ondansetronu doustnie, dożylnie lub domięśniowo obserwowano znaczne zmniejszenie klirensu i wydłużenie okresu półtrwania leku do 15 - 32 godzin oraz zwiększenie biodostępności ondansetronu do 100%, z powodu zmniejszonego metabolizmu wątrobowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano żadnych objawów mających kliniczne znaczenie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

ONDATRAN, 4 mg

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 4,8 – 7,2 mPa·s
Makrogol 6000
Żółcień chinolinowa, lak (E 104)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

ONDATRAN, 8 mg

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 4,8 – 7,2 mPa·s
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

Lak zielony:

Tartrazyna (E 102)
Błękit brylantowy (E 133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10 szt.

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 w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO