

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron Bluefish, 8 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 8 mg ondansetronu (*Ondansetronum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Aspartam (E951) 1,76 mg w każdej 8 mg tabletki.

Sorbitol (E420) do 16,884 mg w każdej 8 mg tabletki.

Glukoza 0,6336 mg w każdej 8 mg tabletki.

Maltodekstryna 0,179 mg w każdej 8 mg tabletki.

Siarki dwutlenek (E220) 0,000012 mg w każdej 8 mg tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Biała, płaska, okrągła tabletki posiadająca ukośne krawędzie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię cytotoksyczną i radioterapię oraz zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym u dorosłych.

Dzieci:

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy. Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy położyć na języku, gdzie w ciągu kilku sekund rozpuści się.

Do stosowania w różnych schematach dawkowania dostępne są inne moce oraz postaci produktu.

Nudności i wymioty wywołwane przez chemioterapię i radioterapię

Dorośli:

Siła wymiotnego działania terapii przeciwnowotworowej różni się w zależności od dawki leku i od wspólnego działania chemioterapii i radioterapii stosowanych w skojarzonym leczeniu przeciwnowotworowym. Droga podania i dawka ondansetronu powinny być dobierane elastycznie,

według zasad podanych poniżej.

Chemioterapia o działaniu wymiotnym i radioterapia:

Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o działaniu wymiotnym lub radioterapię, ondansetron może być podawany zarówno doustnie, jak i dożylnie.

U większości pacjentów, otrzymujących chemioterapię o działaniu wymiotnym lub radioterapię ondansetron należy początkowo podawać dożylnie, bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a następnie doustnie w dawce 8 mg co 12 godzin.

Podanie doustne: 8 mg na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem leczenia, a następnie 8 mg po 12 godzinach.

W celu zapobiegania wymiotom opóźnionym lub przedłużającym się po pierwszych 24 godzinach, należy kontynuować leczenie doustne do 5 dni po zakończeniu terapii. Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym:

Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron można podawać dożylnie.

W celu zapobiegania wymiotom opóźnionym lub przedłużającym się po pierwszych 24 godzinach, należy kontynuować leczenie doustne ondansetronem do 5 dni po zakończeniu terapii. Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) i młodzież (≤ 18 lat):

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Dzieciom w wieku powyżej 2 lat ondansetron można podawać w pojedynczej dawce dożylnej 5 mg/m², przez 15 minut bezpośrednio przed chemioterapią, a następnie 4 mg doustnie po 12 godzinach. Doustne podawanie produktu w dawce odpowiedniej do powierzchni ciała należy kontynuować do 5 dni po zakończeniu kursu leczenia. Dzieci o całkowitej powierzchni ciała od 0,6 do 1,2 m² powinny otrzymywać ondansetron w dawce 4 mg dwa razy na dobę, a dzieci o powierzchni ciała powyżej 1,2 m² powinny otrzymywać 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci:

Nudności i wymioty wywoływane przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i u młodzieży

Dawkowanie w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię może być ustalone na podstawie powierzchni ciała lub masy ciała – patrz poniżej. Dawkowanie dostosowane do masy ciała wymaga zastosowania większych dawek dobowych niż w przypadku dawkowania dostosowanego do powierzchni ciała – patrz punkt 4.4 i 5.1.

Brak danych z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu w zapobieganiu wymiotom opóźnionym lub przedłużającym się, wywołanym przez chemioterapię. Brak danych z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu w zapobieganiu wymiotom wywołanym przez radioterapię u dzieci.

Dawkowanie dostosowane do powierzchni ciała:

Ondansetron należy podawać w pojedynczej dawce dożylnej 5 mg/m² bezpośrednio przed chemioterapią. Dawka dożylna nie powinna być większa niż 8 mg.

Doustne podawanie produktu w dawce odpowiedniej do powierzchni ciała należy kontynuować do 5 dni po zakończeniu kursu leczenia. Patrz tabela 1 poniżej.

Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki 32 mg stosowanej u dorosłych.

Tabela 1: Dawkowanie dostosowane do powierzchni ciała w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

| Powierzchnia ciała | Dzień 1 ^(a,b) | Dzień 2–6 ^(b) |
|------------------------|--|--|
| $< 0,6 \text{ m}^2$ | 5 mg/m ² dożylnie + 2 mg syropu po 12 godzinach | 2 mg syropu co 12 godzin |
| $\geq 0,6 \text{ m}^2$ | 5 mg/m ² dożylnie + 4 mg w syropie lub tabletkach po 12 godzinach | 4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin |

^a Dawka dożylna nie powinna być większa niż 8 mg.

^b Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki 32 mg stosowanej u dorosłych.

Dawkowanie dostosowane do masy ciała:

Dawkowanie dostosowane do masy ciała wymaga zastosowania większych dawek dobowych niż w przypadku dawkowania dostosowanego do powierzchni ciała – patrz punkt 4.4 i 5.1.

Ondansetron należy podawać w pojedynczej dawce dożylniej 0,15 mg/kg m.c. bezpośrednio przed chemioterapią. Dawka dożylna nie powinna być większa niż 8 mg.

Można podać dwie dodatkowe dawki dożylne w odstępach czterogodzinnych. Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki 32 mg stosowanej u dorosłych. Doustne podawanie produktu można rozpocząć 12 godzin później i kontynuować do 5 dni. Patrz tabela 2 poniżej.

Tabela 2: Dawkowanie dostosowane do masy ciała w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzieży

| Masa ciała | Dzień 1 ^(a,b) | Dzień 2–6 ^(b) |
|----------------------|---|--|
| $\leq 10 \text{ kg}$ | Do trzech dawek po 0,15 mg/kg m.c. co 4 godziny | 2 mg syropu co 12 godzin |
| $> 10 \text{ kg}$ | Do trzech dawek po 0,15 mg/kg m.c. co 4 godziny | 4 mg w syropie lub tabletkach co 12 godzin |

^a Dawka dożylna nie powinna być większa niż 8 mg.

^b Całkowita dawka nie może przekroczyć dawki 32 mg stosowanej u dorosłych.

Pacjenci w wieku podeszłym:

Ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie jest wymagana zmiana dawki, częstości podawania lub drogi podania.

Należy zapoznać się również z informacjami zawartymi w punkcie „Szczególne populacje pacjentów”.

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym

Dorośli:

Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym ondansetron może być podawany doustnie lub dożylnie.

Podanie doustne: 16 mg na godzinę przed znieczuleniem.

Alternatywnie: 8 mg na godzinę przed znieczuleniem, a następnie dwie dalsze dawki po 8 mg w odstępach co osiem godzin.

Leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym

W leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zaleca się podawanie produktu drogą

dożylną.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) i młodzież (< 18 lat)

W zapobieganiu oraz leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zaleca się podanie produktu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Dzieci:

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca i u młodzieży

Postaci doustne:

Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania doustnego ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym; w takich przypadkach zaleca się podanie produktu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Wstrzyknięcie:

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym u dzieci poddanych zabiegowi operacyjnemu w znieczuleniu ogólnym można podać ondansetron w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (nie krócej niż przez 30 sekund) w pojedynczej dawce od 0,1 mg/kg m.c. do maksymalnie 4 mg przed lub po wprowadzeniu do znieczulenia.

Brak doświadczeń dotyczących leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Doświadczenie dotyczące stosowania ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, niemniej jednak, ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat, otrzymujących chemioterapię.

Należy zapoznać się również z informacjami zawartymi w punkcie „Szczególne populacje pacjentów”.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie jest wymagana zmiana dawki, częstości podawania lub drogi podania produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami wątroby klirens ondansetronu jest znacząco zmniejszony, a okres półtrwania produktu w surowicy znacząco wydłużony. Dlatego też w tej grupie pacjentów nie należy przekraczać dawki dobowej 8 mg.

Pacjenci z powolnym metabolizmem sparteiny i debryzochiny:

U pacjentów określanych jako osoby wolno metabolizujące sparteinę i debryzochinę, okres półtrwania ondansetronu nie jest zmieniony. Oznacza to, że w tej grupie pacjentów powtarzane dawkowanie powoduje uzyskanie ekspozycji na produkt leczniczy, nie różniącej się od występującej w ogólnej populacji. Nie jest wymagana zmiana dawki i częstości podawania produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (ondansetron) lub na innych wybiórczych antagonistów receptora 5-HT₃ (np. granisetron, dolasetron) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z apomorfiną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opisywano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, którzy wykazywali nadwrażliwość na innych wybiórczych antagonistów receptorów 5HT₃.

Pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit należy dokładnie obserwować po podaniu produktu, ponieważ wiadomo, że ondansetron wydłuża czas pasażu jelitowego.

Bardzo rzadko i przede wszystkim podczas dożylnego stosowania 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 przeciwaritmiczne lub beta-adrenolityki oraz u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami elektrolitowymi.

Dzieci:

Zdarzenia ze strony układu oddechowego należy leczyć objawowo a klinicysta powinien zwrócić szczególną uwagę na te zdarzenia, ponieważ mogą one być prekursorami reakcji nadwrażliwości. Dzieci otrzymujące ondansetron jednocześnie ze środkami hepatotoksycznymi należy dokładnie kontrolować pod kątem zaburzeń czynności wątroby.

Nudności i wymioty wywoływane przez chemioterapię

W przypadku dawkowania w mg/kg mc. i podawania trzech dawek w odstępach czterogodzinnych, całkowita dawka dobową będzie większa niż w przypadku zastosowania pojedynczej dawki 5 mg/m² z następczym podaniem dawki doustnej. W badaniach klinicznych nie przeprowadzono porównania skuteczności tych dwóch różnych schematów dawkowania. Skrzyżowane porównanie badań wskazuje na podobną skuteczność obu schematów – patrz punkt 5.1.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:

Ondansetron Bluefish zawiera aspartam (E 951). Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

Ondansetron Bluefish zawiera sorbitol (E 420). Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ondansetron Bluefish zawiera glukozę i maltodekstrynę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Może wpływać szkodliwie na zęby.

Ondansetron Bluefish zawiera dwutlenek siarki (E 220). Lek rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Ondansetron Bluefish zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak danych, że ondansetron indukuje lub hamuje metabolizm innych produktów leczniczych, które są często podawane łącznie z nim. W swoistych badaniach wykazano, że ondansetron nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, propofolem i tiopentalem.

Ondansetron jest metabolizowany przez wiele enzymów wątrobowego układu cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Ze względu na to, że ondansetron może być metabolizowany przez wiele izoenzymów, zahamowanie lub zmniejszenie aktywności jednego izoenzymu (np. genetycznie uwarunkowany niedobór CYP2D6) jest zwykle wyrównywane przez inne izoenzymy i powinno powodować niewielkie lub nieznaczące zmiany ogólnego klirensu ondansetronu i zapotrzebowania na dawkę produktu.

Apomorfina:

Na podstawie doniesień o występowaniu głębokiego niedociśnienia tętniczego oraz utraty przytomności podczas podawania ondansetronu z chlorowodorkiem apomorfiny, jednoczesne stosowanie z apomorfiną jest przeciwwskazane.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna:

U pacjentów leczonych silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna), klirens ondansetronu po podaniu doustnym był zwiększony czterokrotnie, a stężenie ondansetronu we krwi było znacząco zmniejszone. Prawdopodobnie konieczna jest zmiana dawkowania.

Tramadol:

Dane z badań z udziałem małej liczby pacjentów wskazują, że ondansetron może zmniejszać przeciwbólowe działanie tramadolu.

Stosowanie ondansetronu jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT może skutkować dodatkowym wydłużeniem odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu i leków działających toksycznie na serce (np. antracykliny) może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć zastosowanie antykoncepcji.

Ciąża

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

W jednym z badań kohortowych, które obejmowało 1,8 miliona kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie ondansetronu powiązane ze zwiększonym ryzykiem deformacji twarzoczaszki [3 dodatkowe przypadki na 10 000 leczonych kobiet; skorygowane ryzyko względne, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)].

Dostępne badania epidemiologiczne w zakresie deformacji serca wykazują sprzeczne wyniki. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie niepożądane działanie dotyczące toksyczności reprodukcyjnej.

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Badania wykazały, że ondansetron przenika do mleka karmiących zwierząt. Dlatego też zaleca się, aby matki przyjmujące produkt Ondansetron Bluefish nie karmiły piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przeprowadzonych testach psychomotorycznych nie wykazano, aby ondansetron upośledzał zdolność wykonywania czynności bądź miał działanie sedatywne.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej z zachowaniem podziału według układów narządów i częstości występowania.

Kategorie częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym również pojedyncze przypadki.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych określone jako bardzo często, często i niezbyt często określono przede wszystkim na podstawie badań klinicznych. Uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej placebo. Dane dotyczące działań niepożądanych zgłaszanych rzadko i bardzo rzadko pochodzą głównie z raportów z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Podane poniżej częstości występowania oszacowano w odniesieniu do standardowych, zalecanych dawek ondansetronu, w zależności od wskazania i postaci produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje natychmiastowej nadwrażliwości, niekiedy o ciężkim przebiegu, w tym reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Ból głowy.

Niezbyt często: Obserwowano drgawki, zaburzenia ruchowe, w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego, jak reakcje dystoniczne, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych i dyskineza bez istotnego, trwałego wpływu na stan kliniczny pacjenta.

Rzadko: Zawroty głowy w trakcie podawania dożylnego, którym w większości przypadków można zapobiec lub spowodować ich ustąpienie poprzez wydłużenie czasu wlewu.

Zaburzenia oka

Rzadko: Przemijające zaburzenia widzenia (np. zamazane widzenie) podczas podawania dożylnego.

Bardzo rzadko: Przemijająca utrata wzroku, przede wszystkim podczas podawania dożylnego.

W większości przypadków ślepotą ustępowała w ciągu 20 minut. Większość pacjentów przyjmowała chemioterapeutyki, w tym cisplatynę. W niektórych przypadkach przemijającej utraty wzroku opisywano jej korowe pochodzenie.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej z lub bez obniżenia odcinka ST w EKG, bradykardia.

Bardzo rzadko opisywano przemijające zmiany w zapisie EKG, obejmujące wydłużenie odstępu QT.

Zaburzenia naczyniowe:

Często: Uczucie gorąca lub nagłe zaczerwienienie skóry.

Niezbyt często: Obniżenie ciśnienia tętniczego.

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.

Te działania niepożądane obserwowane były przede wszystkim u pacjentów otrzymujących chemioterapię z cisplatyną.

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 181 C, 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

Jak dotychczas niewiele jest danych o przedawkowaniu ondansetronu, jednakże ograniczona liczba pacjentów otrzymywała większe od zalecanych dawki produktu. Do zgłaszanych objawów należały zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcie, obniżenie ciśnienia tętniczego i epizod związany z wpływem nerwu błędnego na naczynia, z przejściowym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. We wszystkich przypadkach zaburzenia całkowicie ustępowały. Nie ma swoistego antidotum dla ondansetronu. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Stosowanie ipekakuany do leczenia przedawkowania ondansetronu nie jest zalecane, ponieważ mało prawdopodobne jest, aby pacjent zareagował na tego typu terapię, ze względu na działanie przeciwwymiotne ondansetronu.

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora serotoninowego (5-HT₃), kod ATC: A04AA01

Ondansetron jest silnym, bardzo wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₃. Jego dokładny mechanizm działania w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Środki chemioterapeutyczne i radioterapia 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 hamuje powstawanie 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 w postaci hamowania nudności i wymioty wywołanych przez środki chemioterapeutyczne i radioterapię wynika prawdopodobnie z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizm działania ondansetronu w wymiotach okresu okołoooperacyjnego jest nieznany, ale wydaje się jednak, że jest on podobny do opisanego w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez leki cytotoksyczne.

Ondansetron nie zmienia stężeń prolaktyny w osoczu krwi.

Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy nie została dotychczas ustalona.

Dzieci:

Nudności i wymioty wywoływane przez chemioterapię

Skuteczność ondansetronu w zapobieganiu wymiotom i nudnościom wywołanym przez chemioterapię przeciwnowotworową oceniano w badaniach z randomizacją, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 415 pacjentów w wieku od 1 roku do 18 lat. W dniu podania chemioterapii pacjent otrzymywał ondansetron w dawce 5 mg/m² dożylnie + 4 mg ondansetronu doustnie po 8–12 godzinach lub ondansetron w dawce 0,45 mg/kg m.c. dożylnie + placebo po 8–12 godzinach. Po zakończeniu chemioterapii pacjenci z obydwu grup otrzymywali 4 mg ondansetronu w syropie, dwa razy na dobę przez 3 dni. Całkowite zapobieganie wymiotom w dniu chemioterapii o największym nasileniu objawów uzyskano u 49% pacjentów (w grupie otrzymującej ondansetron 5 mg/m² dożylnie + 4 mg doustnie) i u 41 % pacjentów (w grupie otrzymującej ondansetron 0,45 mg/kg m.c. dożylnie + placebo).

Badanie kliniczne z randomizacją, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo, z udziałem 438 pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat wykazało całkowite zapobieganie wymiotom w dniu chemioterapii o największym nasileniu objawów u 73% pacjentów otrzymujących w dniach podawania chemioterapii ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m² jednocześnie z deksametazonem podawanym doustnie w dawce 2–4 mg i u 71% pacjentów otrzymujących ondansetron w syropie w dawce 8 mg jednocześnie z deksametazonem podawanym doustnie w dawce 2–4 mg. Po zakończeniu chemioterapii pacjenci z obydwu grup otrzymywali 4 mg ondansetronu w syropie, dwa razy na dobę przez 2 dni.

Skuteczność ondansetronu oceniano w otwartym, nieporównawczym, jednoramiennym badaniu z udziałem 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy. Wszystkie dzieci otrzymały trzy dawki po 0,15 mg/kg ondansetronu dożylnie, podane na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie po 4 i po 8 godzinach od podania pierwszej dawki. Całkowite zapobieganie wymiotom uzyskano u 56% pacjentów.

W innym otwartym, nieporównawczym, jednoramiennym badaniu oceniano skuteczność ondansetronu podanego w pojedynczej dawce dożylniej 0,15 mg/kg m.c. z następczym podaniem dwóch dawek po 4 mg dzieciom w wieku < 12 lat i po 8 mg dzieciom w wieku ≥ 12 lat (całkowita liczba dzieci n=28). Całkowite zapobieganie wymiotom uzyskano u 42% pacjentów.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym oceniano w badaniu z randomizacją, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo, z udziałem 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek od dnia zapłodnienia ≥ 44 tygodni, masa ciała ≥ 3 kg). Pacjenci włączeni do badania mieli zaplanowaną operację w znieczuleniu ogólnym i byli zakwalifikowani do grupy stanu czynnościowego ≤ III wg ASA. W ciągu 5 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia podawano pojedynczą dawkę 0,1 mg/kg m.c. ondansetronu. Liczba przypadków, u których w okresie obserwacji trwającym 24 godziny (w populacji według zamierzonego leczenia) wystąpił co najmniej jeden epizod wymiotów, była większa w grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu do tych, którzy otrzymywali ondansetron (28% vs 11%, p<0,0001).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ondansetron wchłania się szybko, maksymalne stężenie leku w osoczu krwi wynosi 30 ng/ml i występuje w ciągu 1,5 godziny po podaniu dawki 8 mg. Produkt w postaci tabletek powlekanych i syropu wykazuje równoważność biologiczną, a biodostępność bezwzględna tych postaci wynosi 60%. Po podaniu doustnym, dożylnym lub domięśniowym rozmieszczenie ondansetronu w organizmie jest podobne, ostateczny okres półtrwania w surowicy wynosi 3 godziny

a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – około 140 l.

Ondansetron niezbyt mocno wiąże się z białkami surowicy (70 – 76%) i jest usuwany z krążenia układowego drogą metabolizmu w wątrobie, z udziałem wielu ścieżek metabolicznych. Mniej niż 5% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Brak enzymu CYP2D6 (polimorfizm debryzochiny) nie wpływa na parametry farmakokinetyczne. Podobnie parametry te są takie same podczas stosowania kolejnych dawek produktu.

Badania z udziałem zdrowych ochotników w wieku powyżej 65 lat wykazały nieznaczne zwiększenie, zależne od wieku, zarówno biodostępności (do 65%), jak i wydłużenie okresu półtrwania (do 5 godzin) po podaniu doustnym ondansetronu, co jednak nie ma znaczenia klinicznego. Obserwowano różnice rozmieszczenia ondansetronu w zależności od płci. U kobiet po podaniu doustnym wchłanianie ondansetronu jest większe, mniejszy klirens układowy i objętość dystrybucji (w zależności od masy ciała).

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

W badaniu z udziałem dzieci, które poddano operacji, wartości klirensu znormalizowanego w stosunku do masy ciała były o około 30% mniejsze u pacjentów w wieku od 1 do 4 miesięcy (n=19) niż u dzieci w wieku od 5 do 24 miesięcy (n=22), ale porównywalne do wartości u pacjentów w wieku 3–12 lat. Okres półtrwania w grupie pacjentów w wieku 1–4 miesięcy wynosił średnio 6,7 godzin w porównaniu do 2,9 godzin u dzieci w wieku 5–24 miesięcy i 3–12 lat. Różnice parametrów farmakokinetycznych u pacjentów w wieku 1–4 miesięcy mogą być częściowo wytłumaczone większą procentową całkowitą zawartością wody w organizmie u noworodków i niemowląt i większą objętością dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

U dzieci w wieku 3–12 lat, które poddano planowej operacji w znieczuleniu ogólnym, wartości całkowite klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu były zmniejszone w porównaniu do wartości występujących u dorosłych pacjentów. Obydwa parametry zwiększały się liniowo wraz ze wzrostem masy ciała i w wieku 12 lat osiągały wartości występujące u młodych osób dorosłych. W przypadku, gdy wartości klirensu i objętości dystrybucji były znormalizowane przez masę ciała, wartości tych parametrów były podobne w różnych grupach wiekowych. Dawkowanie dostosowane do masy ciała kompensuje zmiany związane z wiekiem i pozwala na uzyskanie normalizacji układowej ekspozycji na lek u pacjentów pediatrycznych.

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną po dożylnym podaniu ondansetronu u 74 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 48 miesięcy z nowotworami oraz u 41 pacjentów w wieku od 1 do 24 miesięcy, których poddano zabiegom chirurgicznym. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną u pacjentów w wieku od 1 do 48 miesięcy stwierdzono, że ekspozycja układowa (AUC) na ondansetron po podaniu dożylnym dawki stosowanej u dorosłych (3 dawki po 0,15 mg/kg dożylnie, co 4 godziny) była porównywalna ze stwierdzoną u pacjentów pediatrycznych poddawanych zabiegom chirurgicznym (w wieku od 5 do 24 miesięcy), u pacjentów pediatrycznych z nowotworem (w wieku od 3 do 12 lat) po zastosowaniu podobnych dawek, jak pokazano w Tabeli C. Ta ekspozycja (AUC) jest zgodna z zależnością między ekspozycją a skutecznością, opisaną wcześniej u pacjentów pediatrycznych z nowotworem, u których wykazano od 50% do 90% odpowiedzi z wartościami AUC mieszczącymi się w zakresie od 170 do 250 ng.h/ml.

Tabela C. Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat

| Badanie | Grupa pacjentów (Dawka dożylna) | Wiek | N | AUC (ng.h/mL) | CL (L/h/kg) | Vd _{ss} (L/kg) | T _{1/2} (h) |
|-----------------------|--|-----------------------|----|----------------------|----------------|----------------------------|-------------------------|
| | | | | Średnia geometryczna | | | Średnia |
| S3A40319 ¹ | Zabieg chirurgiczny (0,1 lub 0,2 mg/kg) | Od 1 do 4 miesiący | 19 | 360 | 0,401 | 3,5 | 6,7 |

| Badanie | Grupa pacjentów (Dawka dożylna) | Wiek | N | AUC (ng.h/mL) | CL (L/h/kg) | Vd _{ss} (L/kg) | T _{1/2} (h) |
|---|--|------------------------|-----|----------------------|----------------|----------------------------|-------------------------|
| | | | | Średnia geometryczna | | | Średnia |
| S3A40319 ² | Zabieg chirurgiczny (0,1 lub 0,2 mg/kg) | Od 5 do 24 miesiące | 22 | 236 | 0,581 | 2,3 | 2,9 |
| S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3} | Nowotwór/Zabieg chirurgiczny (0,15 mg/kg q ^{4h} / 0,1 lub 0,2 mg/kg) | Od 1 do 48 miesiące | 115 | 257 | 0,582 | 3,65 | 4,9 |
| S3KG02 ⁴ | Zabieg chirurgiczny (2 mg lub 4 mg) | Od 3 do 12lat | 21 | 240 | 0,439 | 1,65 | 2,9 |
| S3A,150 | Nowotwór (0,15 mg/kg q ^{4h}) | Od 4 do 18 lat | 21 | 247 | 0,599 | 1,9 | 2,8 |

¹ Pojedyncza dawka dożylna ondansetronu: 0,1 lub 0,2 mg/kg

² Populacja pacjentów PK: 64% chorych z nowotworem i 36% pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.

³ Wykazane wartości szacunkowe w populacji; AUC przy dawce 0,15 mg/kg.

⁴ Pojedyncza dawka dożylna ondansetronu: 2 mg (od 3 do 7 lat) lub 4 mg (od 8 do 12 lat).

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 15 ml/min) wartości klirensu układowego i objętości dystrybucji ondansetronu zmniejszały się, powodując niewielkie i klinicznie nieistotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godz.). W grupie przewlekle dializowanych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wykazano, że farmakokinetyka ondansetronu po podaniu dożylnym pozostaje zasadniczo niezmienną (badania wykonywano pomiędzy dializami).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby klirens układowy ondansetronu jest znacznie zmniejszony, a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużony (do 15 – 32 godz.), natomiast biodostępność po podaniu doustnym wzrasta do 100% z powodu zmniejszenia efektu pierwszego przejścia.

Dla dawek większych niż 8 mg zwiększenie ekspozycji układowej na ondansetron zależy od dawki jest ponad proporcjonalne. Wynikać to może ze zmniejszenia efektu pierwszego przejścia po doustnym podaniu większych dawek leku. Biodostępność ondansetronu po podaniu doustnym nieznacznie zwiększa się po spożyciu pokarmu, natomiast nie zmienia się w obecności środków zobojętniających.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania z zastosowaniem klonowanych kanałów jonowych serca ludzkiego wykazały, że ondansetron może powodować zmiany repolaryzacji serca w wyniku blokowania kanałów potasowych HERG.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E951)

Krospowidon, typ B
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Pharmaburst TM C1 (mannitol (E421), sorbitol (E420), krospowidon typ A i krzemionka koloidalna uwodniona)
Aromat truskawkowy (glukoza, maltodekstryna kukurydziana, maltodekstryna ziemniaczana, guma arabska (2,3%) i siarki dwutlenek)
Sodu stearylofumaran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki dostępne są w blistrach jednostkowych OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających 6 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 16695

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.05.2015

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

24.10.2020