

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zofran Zydis, 8 mg, liofilizat doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 liofilizat doustny zawiera odpowiednio 8 mg ondansetronu (*Ondansetronum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 liofilizat doustny zawiera 1,25 mg aspartamu, do 0,06 mg etanolu, 0,00005 mg alkoholu benzylowego, metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat doustny koloru białego, okrągły, płasko-wypukły, szybko rozpuszczalny.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

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

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie ondansetronu jest wskazane w celu zapobiegania i hamowania nudności oraz wymiotów wywołanych chemioterapią nowotworów u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy.

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

Zofran jest dostępny również w postaci parenteralnej i doodbytniczej, co umożliwia indywidualne dobranie drogi podania i dawek leku.

Liofilizat należy położyć na języku, gdzie w ciągu kilku sekund rozpuści się, a następnie połknąć.

Wymioty spowodowane chemioterapią lub radioterapią

Siła wymiotnego działania cytostatyków zależy od samego leku, dawki w jakiej był zastosowany i ewentualnie od wspólnego działania leków i promieniowania jonizującego stosowanych w skojarzonym leczeniu przeciwnowotworowym. Droga podania i dawki ondansetronu powinny być dobierane indywidualnie.

Dorośli

Chemioterapia o średnim 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 ondansetronu wynosi 8 mg. Należy ją podać na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii. Dawkę tę należy powtórzyć po 12 godzinach.

W okresie od 2 doby do maksymalnie 5 dób od przeprowadzenia chemio- lub radioterapii o działaniu wymiotnym, w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym, zaleca się kontynuowanie podawania ondansetronu w postaciach doustnych lub doodbytniczych.

Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym:

W dniu zastosowania chemioterapeutyku o silnym działaniu wymiotnym, np. dużych dawek cisplatyny, ondansetron można podać pacjentowi dożylnie, domięśniowo lub doodbytniczo.

W okresie od 2 doby do maksymalnie 5 dób od przeprowadzenia chemioterapii o silnym działaniu wymiotnym, w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym, zaleca się kontynuowanie podawania ondansetronu w postaciach doustnych lub doodbytniczych.

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 pole powierzchni ciała, albo w przeliczeniu na masę ciała (patrz poniżej). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, ondansetron podawano w postaci infuzji dożylnej rozcieńczonej w 25 do 50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wlewów dożylnych (patrz Sposób przygotowania roztworu do wstrzykiwań), trwającej nie krócej niż 15 minut. Dawki dobowe są większe w przypadku przeliczenia na masę ciała niż w przypadku przeliczenia na pole powierzchni ciała (patrz punkt 4.4).

Zofran w postaci roztworu do wstrzykiwań należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do wlewów dożylnych lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wlewów dożylnych, albo innym zgodnym płynem infuzyjnym (patrz punkt 6.6), a następnie podać we wlewie dożylnym w czasie nie krótszym niż 15 minut.

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

Dawkowanie w przeliczeniu na pole powierzchni ciała

Zofran należy podawać dożylnie, w pojedynczej dawce 5 mg/m^2 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 podana w ciągu 24 godzin (w postaci dawek podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg.

Tabela 1: Dawkowanie w chemioterapii, w przeliczeniu na pole powierzchni ciała – dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i młodzież

Pole powierzchni ciała	Dzień 1 ^(a,b)	Dni 2-6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² pc. dożylnie <i>plus</i> 2 mg w postaci syropu po 12 godzinach	2 mg w postaci syropu co 12 godzin
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ do $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² pc. dożylnie <i>plus</i> 4 mg w postaci syropu lub tabletki po 12 godzinach	4 mg w postaci syropu lub tabletki co 12 godzin
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² pc. lub 8 mg dożylnie <i>plus</i> 8 mg w postaci syropu, tabletki lub liofilizatu po 12 godzinach	8 mg w postaci syropu, tabletki lub liofilizatu co 12 godzin

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

b Całkowita dawka podana w ciągu 24 godzin nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg.

Dawkowanie w przeliczeniu na masę ciała:

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

Zofran 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)
$\leq 10 \text{ kg}$	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. dożylnie, co 4 godziny	2 mg w postaci syropu, co 12 godzin
$> 10 \text{ kg}$	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. dożylnie, co 4 godziny	4 mg w postaci syropu lub tabletki co 12 godzin

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

b Całkowita dawka w ciągu 24 godzin nie może być większa niż dawka stosowana u osób dorosłych, tj. 32 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Zasady stosowania produktu leczniczego oraz dawkowanie i częstość podawania nie ulegają zmianie.

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego

Dorośli

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego, ondansetron może być stosowany zarówno dożylnie, domięśniowo, jak i doustnie.

Zalecaną dawką doustną ondansetronu jest 16 mg podane na godzinę przed znieczuleniem.

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; zaleca się stosowanie w tym wskazaniu ondansetronu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zofran 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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zarówno dawki, jak i odstępy między nimi oraz droga podania ondansetronu nie ulegają zmianie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby powoduje zmniejszenie klirensu ondansetronu i tym samym wydłużenie okresu jego półtrwania.

W takich przypadkach nie należy stosować więcej niż 8 mg ondansetronu na dobę.

Pacjenci z zaburzoną metabolizmem sparteiny i debryzochiny

Okres półtrwania ondansetronu nie ulega zmianie u osób, które wolno metabolizują sparteinę i debryzochinę. W związku z tym u tych pacjentów otrzymujących kolejne dawki leku metabolizm ondansetronu nie różni się od metabolizmu ogółu populacji. Nie ma konieczności modyfikacji dawek produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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 produktu do obrotu, u pacjentów stosujących ondansetron obserwowano 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 pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, zastoinową niewydolnością serca,

bradyarytmią oraz 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 wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI)). Jeśli równoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta.

Ondansetron może wydłużać czas pasażu jelitowego. Pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit należy obserwować po podaniu ondansetronu.

U pacjentów poddawanych zabiegowi usunięcia migdałków stosowanie ondansetronu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może powodować maskowanie utajonego krwawienia. Z tego względu należy tych pacjentów poddać wnikliwej obserwacji po podaniu ondansetronu.

Dzieci i młodzież:

W przypadku stosowania u dzieci i młodzieży ondansetronu 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

Aspartam

Produkt leczniczy zawiera 1,25 mg aspartamu w dawce 8 mg (1 liofilizat doustny). Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina.

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera do 0,06 mg alkoholu (etanolu) w dawce 8 mg (1 liofilizat doustny). Ilość alkoholu w dawce tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera 0,00005 mg alkoholu benzylowego w dawce 8 mg (1 liofilizat doustny). Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 8 mg (1 liofilizat doustny), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak danych, że ondansetron podawany razem z innymi lekami indukuje lub hamuje ich metabolizm. Badania nie wykazały żadnych interakcji ondansetronu z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, tramadolem, morfiną, lignokainą, tiopentalem, propofolem.

Ondansetron jest metabolizowany przez wiele enzymów wątrobowego cytochromu P-450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Dzięki wielości enzymów zdolnych do metabolizowania ondansetronu, hamowanie lub zmniejszona aktywność jednego enzymu (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.

Należy zachować ostrożność, stosując ondansetron u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze wydłużające odstępek 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 kardi toksycznym (np. antracykliny takie jak doksorubicyna, daunorubicyna lub trastuzumab), antybiotykami (takimi jak erytromycyna lub ketokonazol), lekami przeciwaritmicznymi (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 (obejmującego zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po jednoczesnym zastosowaniu ondansetronu i innych leków serotoninergicznych (w tym SSRI i SNRI) (patrz punkt 4.4).

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.

Apomorfina

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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.

Przeprowadzone na szczurach i królikach badania wpływu na reprodukcję nie wykazały, aby ondansetron działał szkodliwie na płód, gdy podawany był w okresie organogenezy w dawkach w przeliczeniu na powierzchnię ciała, odpowiednio około 6- i 24-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki doustnej leku (24 mg/dobę).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ondansetronu podczas ciąży są ograniczone, a wyniki dostępnych badań farmakoepidemiologicznych są niespójne.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki wad wrodzonych, gdy Zofran stosowany był podczas ciąży, jednakże sprawozdania są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego. Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zofran należy upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że Zofran może zaszkodzić rozwijającemu się płodowi. Kobietom w wieku rozrodczym aktywnym seksualnie zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji (metody o skuteczności ponad 99%) podczas stosowania produktu leczniczego Zofran i przez dwa dni po jego odstawieniu.

Produkt leczniczy Zofran 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 określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

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 otrzymujących placebo. Dane dotyczące działań niepożądanych zgłaszanych rzadko i bardzo rzadko pochodzą głównie z raportów z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego 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: Bóle głowy

Niezbyt często: Drgawki, zaburzenia ruchowe (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego jak napadowe, przymusowe patrzenie w górę/napady dystoniczne i dyskineza)⁽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: Zaburzenia rytmu serca, bóle w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST w zapisie EKG lub bez, bradykardia

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

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⁽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.

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży jest zgodny z opisanym u osób dorosłych.

Działania niepożądane leku pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i opisywane w piśmiennictwie (częstość nieznana)

Podane niżej działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych oraz z opisów dostępnych w piśmiennictwie w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Zofran Zydis. Ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieustalonej liczebności, nie można w sposób wiarygodny oszacować częstości ich występowania, którą z tego powodu klasyfikuje się jako częstość nieznana. Działania niepożądane produktu leczniczego zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów podanej w MedDRA.

Zaburzenia serca: niedokrwienie mięśnia sercowego (częstość nieznana) (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie dotyczące przedawkowania ondansetronu jest ograniczone. W większości przypadków objawy były podobne do 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 zlecane jest monitorowanie EKG.

Dzieci i młodzież

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

Leczenie

Nie ma specyficznego antidotum dla ondansetronu. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami regionalnych ośrodków toksykologicznych, o ile są dostępne.

Nie jest zalecane używanie ipekakuany do leczenia przedawkowania ondansetronu z uwagi na przeciwwymiotne działanie ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃. Leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom. Kod ATC: A 04AA01.

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 dożylnnej trwającej 15 minut. Po zastosowaniu większej z badanych dawek wynoszącej 32 mg, maksymalna średnia (górną granicą 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 (górną granicą 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 w dawce 5 mg/m² pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie po 8-12 godzinach, albo ondansetron w dawce 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). Po zakończeniu chemioterapii pacjenci z obu grup otrzymywali ondansetron w postaci syropu w dawce 4 mg dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie stwierdzono różnic w częstotliwości 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 częstotliwości 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, podając dzieciom dożylnie pojedynczą dawkę 0,15 mg/kg mc., a następnie podając doustnie dzieciom w wieku < 12 lat - dwie dawki po 4 mg, a dzieciom w wieku ≥ 12 lat - dwie dawki po 8 mg (liczba wszystkich 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). Badany lek 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	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 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 wchłanianie ondansetronu następuje szybko, maksymalne stężenie leku w osoczu wynosi 30 ng/ml i występuje w ciągu 1,5 godziny po podaniu dawki 8 mg. Produkt Zofran w postaci tabletek powlekanych i syropu wykazuje równoważność biologiczną, a biodostępność tych postaci wynosi 60%.

Po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym rozmieszczenie ondansetronu w organizmie jest podobne, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 140 l, a okres półtrwania w surowicy - 3 godziny.

Ondansetron wiąże się w 70 - 76% z białkami surowicy, jest metabolizowany w wątrobie poprzez wiele ścieżek metabolicznych. Mniej niż 5% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej. Brak enzymu CYP2D6 nie wpływa na parametry farmakokinetyczne. Podobnie parametry te są takie same podczas stosowania kolejnych dawek produktu leczniczego.

Badania u zdrowych ochotników w wieku powyżej 65 lat wykazały nieznacznie zwiększoną biodostępność leku po podaniu doustnym do 65% i wydłużenie okresu półtrwania do 5 godzin, co nie ma znaczenia klinicznego. Obserwuje się różnice farmakokinetyczne w zależności od płci. U kobiet po podaniu doustnym wchłanianie ondansetronu jest większe, mniejszy klirens i objętość dystrybucji /w zależności od masy ciała/ niż u mężczyzn.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzieź (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 stwierdzone 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 osób 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 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 powyżej). 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-60 ml/minutę) wartości klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu po podaniu dożylnym zmniejszyły się, powodując niewielkie i klinicznie nieistotne przedłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 h). W grupie przewlekle dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wykazano, że farmakokinetyka ondansetronu po podaniu dożylnym pozostaje zasadniczo niezmienną (badania wykonywano pomiędzy dializami).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym klirens ondansetronu jest znacznie zmniejszony, a okres półtrwania wydłużony do 15 - 32 h, natomiast biodostępność po podaniu doustnym wzrasta do 100% z powodu zmniejszenia efektu pierwszego przejścia.

Farmakokinetyka ondansetronu w postaci czopków u pacjentów z niewydolnością wątroby nie była oceniana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnych objawów mających znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna, mannitol, aspartam, metylu parahydroksybenzoesan sodowy, propylu parahydroksybenzoesan sodowy, esencja zapachowa truskawkowa SC887891 (zawiera etanol, alkohol benzylowy oraz glikol propylenowy (E 1520).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaobserwowano

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 sztuk w blistrze z folii Al/(Al/PA/PCW) w tekturowym pudełku.

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

Nie należy wyciskać liofilizatu doustnego przez folię. Należy oderwać folię we wskazanym miejscu i delikatnie wyjąć produkt leczniczy. Położyć na języku, gdzie w ciągu kilku sekund rozpuści się, a następnie połknąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 8880

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 listopada 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO