

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Setronon, 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 8 mg ondansetronu w postaci ondansetronu chlorowodoru dwuwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 95,6 mg laktozy jednowodnej i 0,04 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem PA po jednej stronie oraz 934 po drugiej stronie tabletki.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ondansetronu doustnie w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym. W celu zapobiegania i leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zalecane jest podawanie ondansetronu w postaci wstrzyknień dożylnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Setronon, 8 mg, tabletki powlekane podaje się wyłącznie doustnie.

Dawkowanie ondansetronu

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią

(CINV and RINV ang. *Chemotherapy and Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting*)

Nasilenie wymiotów wywołanych działaniem cytostatyków zależy od rodzaju leku, dawki w jakiej był zastosowany i ewentualnie od wspólnego działania leków i promieniowania jonizującego stosowanych w skojarzonym leczeniu przeciwnowotworowym. Drogę podania i dawki ondansetronu należy dobierać indywidualnie.

Dorośli

Chemioterapia o średnim działaniu wymiotnym i radioterapia

W dniu przeprowadzenia chemioterapii o średnim działaniu wymiotnym lub radioterapii wywołującej wymioty, ondansetron można podawać 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 dawka doustna to 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 postaci doustnej lub doodbytniczej.

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 stosowaną 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 25 do 50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji 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).

Ondansetron w postaci roztworu do wstrzykiwań należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do wlewów dożylnych lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wlewów dożylnych lub innym zgodnym płynem infuzyjnym (patrz przygotowanie i stosowanie produktów leczniczych ondansetronu w postaci podawanej dożylnie) i podawać we wlewie dożylnym w czasie nie krótszym niż 15 minut.

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.

Dawkowanie w przeliczeniu na pole powierzchni ciała (BSA):

Ondansetron w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać dożylnie, w pojedynczej dawce 5 mg/m² 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 dawkach podzielonych) nie może być większa niż dawka stosowana u 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}	Dzień od 2 do 6 ^b
------------------------	------------------------	------------------------------

(BSA)		
$< 0,6 \text{ m}^2$	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 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 podana w ciągu 24 godzin nie może być większa niż dawka stosowana u 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.

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 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 dorosłych, tj. 32 mg.

Osoby w podeszłym wieku

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

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym

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 Setronon w leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów u dzieci 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 zaburzonym 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 zgłoszeń 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 którąkolwiek substancję pomocniczą produktu w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opisywano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, u których występowała 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, bradykardią oraz pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze wywołujące wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia gospodarki elektrolitowej.

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 serotonergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeśli równoczesne stosowanie ondansetronu i innych leków serotonergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta.

Ondansetron może wydłużać czas pasażu jelitowego. Po podaniu ondansetronu, pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit należy obserwować.

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.

U pacjentów poddawanych zabiegowi usunięcia migdałków stosowanie ondansetronu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może powodować maskowanie utajonego krwawienia. Z tego powodu 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.

W przeliczaniu dawki na masę ciała, po 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

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera sól.

Produkt leczniczy 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 informacji, by ondansetron podawany razem z innymi lekami indukował lub hamował ich metabolizm.

Badania nie wykazały 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 wielu enzymom zdolnym do metabolizowania ondansetronu, hamowanie lub zmniejszenie aktywności jednego enzymu (np. genetycznie uwarunkowana niewydolność CYP2D6) jest zwykle kompensowane 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 odstępy 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 (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 na małych grupach pacjentów wskazują, że ondansetron może zmniejszać przeciwbólowe działanie tramadolu.

Apomorfina

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

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 powiązano 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 nad wadami serca wykazują sprzeczne wyniki.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie niepożądane działanie dotyczące toksyczności reprodukcyjnej.

Ondansetronu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży.

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 produktu leczniczego (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 ondansetron stosowany był podczas ciąży, jednakże sprawozdania są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego.

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 matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

Płodność

Przed rozpoczęciem stosowania ondansetronu należy upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że ondansetron może zaszkodzić rozwijającemu się płodowi. Kobietom w wieku rozrodczym aktywnym seksualnie zaleca się stosowanie skutecznej

antykoncepcji (metody o skuteczności ponad 99%) podczas stosowania ondansetronu i przez dwa dni po jego odstawieniu.

Ondansetron nie wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przeprowadzonych testach psychomotorycznych nie wykazano, by ondansetron upośledzał wykonywanie czynności bądź wywoływał sedację.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano poniżej na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$) 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 ze zgłoszeń 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, zaburzenia ruchowe (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego jak napadowe, przymusowe patrzenie w górę/napady dystoniczne i dyskineza)⁽¹⁾.

Rzadko: zawroty głowy, przeważnie podczas szybkiego podawania dożylnego.

Zaburzenia oka

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

Bardzo rzadko: przemijający zanik widzenia, przede wszystkim podczas podawania dożylnego⁽²⁾.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, bóle w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST w 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: niedociśnienie.

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 aminotransferaz wątrobowych³.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: odczyn miejscowy w miejscu wkłucia dożylnego.

⁽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 otrzymywała chemioterapeutyki, w tym cisplatynę. W niektórych przypadkach zgłaszano przemijający zanik widzenia, 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 dorosłych.

Działania niepożądane produktu leczniczego 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 ondansetronu. 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 leku 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: A04A A01.

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 serotonininy (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 serotonininy 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. Choć 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 związkiem aktywnym (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 (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 5 mg/m² 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 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 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 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 ondansetron jest całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego na drodze absorpcji biernej i podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Po podaniu dawki 8 mg maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest przeciętnie po 1,5 godziny i wynosi około 30 µg/ml. Po podaniu dawek większych od 8 mg, ondansetron osiąga we krwi stężenia większe niż wynika to ze wzrostu dawki. Świadczyć to może o zmniejszeniu efektu pierwszego przejścia po podaniu większych dawek. Obecność pokarmu powoduje nieznaczne zmniejszenie dostępności biologicznej ondansetronu po podaniu doustnym. Leki zobojętniające nie wywierają wpływu na dostępność biologiczną ondansetronu. Badania przeprowadzone u zdrowych, ochotników w podeszłym wieku wykazały klinicznie nieznaczące, zależne od wieku, zwiększenie dostępności biologicznej (65%) i wydłużenie okresu półtrwania ondansetronu (5 godzin). Wykazano różnice w dystrybucji ondansetronu w organizmie, w zależności od płci. U kobiet po podaniu doustnym wchłanianie ondansetronu jest większe, a klirens układowy i objętość dystrybucji (w zależności do masy ciała) są mniejsze niż u mężczyzn.

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. Ogólnoustrojowe narażenie jest jednakowe po podaniu domięśniowym i dożylnym.

Po trwającym 5 minut podaniu dożylnym 4 mg ondansetronu, maksymalne stężenie w osoczu wynosi 65 ng/ml. Po 10 minutach od podania domięśniowego ondansetronu, maksymalne stężenie w osoczu wynosi 25 ng/ml.

Po podaniu czopka, ondansetron jest wykrywalny w osoczu pomiędzy 15. a 60. minutą. Zależność stężenia leku w osoczu od czasu ma charakter liniowy. Maksymalne stężenie ondansetronu w osoczu (C_{max}) wynosi od 20 do 30 ng/ml i występuje po 6 godzinach od podania leku. Zmniejszanie się stężenia w osoczu przebiega wolniej po podaniu leku doodbytniczo niż po podaniu doustnym, z powodu dalszego wchłaniania ondansetronu. Biodostępność ondansetronu po podaniu w postaci czopków wynosi 60% i jest niezależna od płci. Po podaniu czopka okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6 godzin i zależy od szybkości wchłaniania ondansetronu, a nie od wielkości klirensu. U kobiet okres półtrwania jest nieco dłuższy niż u mężczyzn, ale nie ma to znaczenia klinicznego.

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

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 godziny u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy w porównaniu do 2,9 godziny 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 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 młodszymi (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 młodszymi 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/min) wartości klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu po podaniu dożylnym zmniejszały się, powodując niewielkie i klinicznie nieistotne przedłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godz.). W grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych długookresowo dializą wykazano, że farmakokinetyka ondansetronu po podaniu dożylnym pozostaje zasadniczo niezmieniona (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 godz., 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 przedklinicznych nie zaobserwowano objawów mających znaczenie kliniczne

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian.

Otoczka:

Opadry II white:
Hypromeloza 15cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Sodu cytrynian (E 331).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
10 szt. (1 blister po 10 szt.)

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53,
00-113 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9947

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 06.08.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.02.2013 r.

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