

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron Pfizer, 4 mg, tabletki powlekane
Ondansetron Pfizer, 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ondansetron Pfizer, 4 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletka powlekana zawiera 4 mg ondansetronu (w postaci chlorowodoru ondansetronu dwuwodnego).

Ondansetron Pfizer, 8 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletka powlekana zawiera 8 mg ondansetronu (w postaci chlorowodoru ondansetronu dwuwodnego).

Substancje pomocnicze:

Ondansetron Pfizer, 4 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletka zawiera 19,137 mg laktozy.

Ondansetron Pfizer, 8 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletka zawiera 38,274 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Ondansetron Pfizer, 4 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane z wytłoczoną literą „E” po jednej stronie i cyframi „01” po drugiej.

Ondansetron Pfizer, 8 mg, tabletki powlekane:

Żółte, owalne tabletki powlekane z wytłoczoną literą „E” po jednej stronie i cyframi „02” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie ondansetronu jest wskazane w przypadkach nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią, oraz w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym (ang. *PONV – post-operative nausea and vomiting*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią:

Dorośli:

Siła działania wymiotnego terapii przeciwnowotworowej jest różna w zależności od dawki oraz skojarzenia stosowanej chemioterapii i radioterapii. Droga podania oraz dawka ondansetronu powinny być dobierane w sposób elastyczny w zakresie 8-32 mg na dobę, zgodnie ze wskazówkami poniżej.

Chemioterapia i radioterapia emetogenna:

Ondansetron podaje się doodbytniczo, doustnie (tabletki lub syrop), dożylnie lub domięśniowo.

W przypadku większości pacjentów otrzymujących chemioterapię emetogenną lub radioterapię, należy podawać 8 mg ondansetronu jako powolne wstrzyknięcie dożylnie lub domięśniowe bezpośrednio przed zabiegiem, a następnie dawki 8 mg doustnie co dwanaście godzin.

Doustnie podaje się 8 mg na 1 do 2 godzin przed zabiegiem, a następnie 8 mg 12 godzin później.

W celu zapobiegania wymiotom opóźnionym lub przedłużonym po pierwszych 24 godzinach, leczenie ondansetronem podawanym doustnie lub doodbytniczo należy kontynuować do 5 dni po cyklu leczenia przeciwnowotworowego. Dawka zalecana w przypadku stosowania doustnego wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym

Pacjentom otrzymującym chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym (np. cisplatynę w dużych dawkach) ondansetron może być podawany dożylnie.

W celu zapobiegania wymiotom opóźnionym lub przedłużonym po pierwszych 24 godzinach, leczenie ondansetronem podawanym doustnie należy kontynuować do 5 dni po zabiegu. Dawka zalecana w przypadku stosowania doustnego wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci (w wieku 2 lat i starsze) oraz młodzież (< 18 lat)

Doświadczenie ze stosowaniem leku u dzieci jest ograniczone. U dzieci w wieku powyżej dwóch lat, ondansetron może być podawany w postaci pojedynczej dawki dożylnej 5 mg/m² w ciągu 15 minut bezpośrednio przed chemioterapią, a następnie 4 mg doustnie po dwunastu godzinach. Stosowanie doustne w dawkach zależnych od powierzchni ciała należy kontynuować do 5 dni po zabiegu. Dawkowanie u dzieci o całkowitej powierzchni ciała od 0,6 do 1,2 m² wynosi 4 mg trzy razy na dobę, zaś u dzieci o powierzchni ciała powyżej 1,2 m² – 8 mg trzy razy na dobę.

Nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Ondansetron nie może być podawany dzieciom o całkowitej powierzchni ciała poniżej 0,6 m².

Osoby w wieku podeszłym

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

Więcej informacji w punkcie „Szczególne grupy pacjentów”.

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym (PONV):

Dorośli

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

W przypadku stosowania doustnego:

16 mg na jedną godzinę przed znieczuleniem.

Ewentualnie 8 mg na jedną godzinę przed znieczuleniem, a następnie dwie kolejne dawki 8 mg w odstępach 8-godzinnych.

Leczenie uporczywych nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym

Do leczenia uporczywych nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zaleca się podawanie dożylnie.

Dzieci (w wieku 2 lat i starsze) oraz młodzież (< 18 lat)

W celu zapobiegania i leczenia nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym zaleca się powolne wstrzyknięcie dożylnie.

Osoby w wieku podeszłym

Doświadczenie związane ze stosowaniem ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym (PONV) u osób w wieku podeszłym jest ograniczone, jednak ondansetron jest dobrze tolerowany u pacjentów w wieku powyżej 65 lat otrzymujących chemioterapię.

Więcej informacji w punkcie „Szczególne grupy pacjentów”.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiana dawki dobowej, częstości podawania lub drogi podania nie jest wymagana.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Klirens ondansetronu znacznie się zmniejsza, zaś okres półtrwania w surowicy istotnie zwiększa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U takich pacjentów nie należy stosować dawki dobowej większej niż 8 mg.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃ (np. granisetron, dolasetron).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stwierdzano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, u których występowała nadwrażliwość na inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃.

Wiadomo, że ondansetron wydłuża czas pasażu przez jelito grube, dlatego pacjenci z objawami podostrej niedrożności jelit powinni pozostawać pod kontrolą po podaniu leku.

U pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia migdałków, ondansetron podany w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może maskować ukryte krwawienie. Dlatego też, pacjenci tacy po podaniu ondansetronu powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące stosowania ondansetronu u pacjentów z chorobami serca jest niewielkie, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania ondansetronu i środków znieczulających pacjentom z zaburzeniami rytmu lub zaburzeniami przewodnictwa w sercu, lub pacjentom przyjmującym leki przeciwartmicyjne lub beta-adrenolityki.

Bardzo rzadko i głównie po podaniu dożylnym ondansetronu obserwowano przejściowe zmiany obrazu EKG, w tym wydłużenie odcinka QT. Zalecana jest ostrożność, jeśli pacjenci otrzymywali środki kardi toksyczne oraz u pacjentów z zespołem wydłużonego QT w wywiadzie.

Produkt zawiera 19,137 mg laktozy w tabletkach. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ondansetron nie powinien być podawany dzieciom o całkowitej powierzchni ciała poniżej 0,6 m².

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej dwóch lat, ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania ondansetronu w tej grupie wiekowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie dowiedziono, że ondansetron pobudza lub hamuje metabolizm innych produktów leczniczych, które zwykle podaje się jednocześnie z lekiem. Szczegółowe badania wykazały, że ondansetron nie wchodzi w interakcje z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, propofolem i tiopentalem.

Ondansetron jest metabolizowany przez szereg izoenzymów układu cytochromu P-450 w wątrobie: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Wskutek istnienia wielu enzymów zdolnych do metabolizowania ondansetronu, zahamowanie aktywności lub zmniejszona aktywność jednego enzymu (np. uwarunkowany genetycznie niedobór CYP2D6) jest w stanie prawidłowym równoważona przez inne enzymy, powinna powodować małe lub nieznaczące zmiany w ogólnym klirensie ondansetronu lub zapotrzebowaniu na dawkę produktu.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna: u pacjentów, którym podaje się silne induktory CYP3A4 (np. fenytoinę, karbamazepinę i ryfampicynę), klirens ondansetronu zwiększył się, zaś stężenie ondansetronu we krwi było zmniejszone.

Tramadol: dane z badań na niewielką skalę wskazują, że ondansetron może zmniejszać działanie przeciwbólowe tramadolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa ondansetronu stosowanego w okresie ciąży u człowieka. Ocena badań na zwierzętach nie wskazuje bezpośredniego lub pośredniego działania szkodliwego w odniesieniu do rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu ciąży oraz rozwoju około- i poporodowego. Jednak na podstawie badań na zwierzętach nie zawsze można właściwie określić reakcję u człowieka, dlatego stosowanie ondansetronu w okresie ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią

Badania wykazały, że ondansetron przenika do mleka zwierząt w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Zaleca się zatem, aby matki otrzymujące ondansetron nie karmiły piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ondansetron nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane wymieniono poniżej wg układów i narządów, oraz częstości występowania. Częstość definiuje się w sposób następujący:

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 $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zdarzenia bardzo częste, częste i niezbyt częste określano przeważnie na podstawie danych z badań klinicznych. Uwzględniano częstość w przypadku przyjmowania placebo. Zdarzenia rzadkie i bardzo rzadkie określano przeważnie na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Bardzo rzadko obserwowano przejściowe zmiany obrazu EKG, w tym wydłużenie odcinka QT.

Poniższe częstości oszacowano przy zwykle zalecanych dawkach ondansetronu, zgodnie ze wskazaniami i postacią leku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości – niekiedy ciężkie, w tym anafilaksja. Może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa z innymi selektywnymi antagonistami 5-HT₃.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy.

Niezbyt często: Obserwowano reakcje pozapiramidowe, np. napady wejrzeniowe i (lub) reakcje dystoniczne, bez jednoznacznych dowodów na trwałe następstwa kliniczne; napady drgawkowe.

Zaburzenia oka

Rzadko: Przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) głównie podczas szybkiego podawania dożylnego.

Bardzo rzadko: Przemijająca utrata widzenia głównie podczas podawania dożylnego.

W większości stwierdzonych przypadków ślepota ustępowała w ciągu 20 minut. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała środki chemioterapeutyczne, w tym cisplatynę. W niektórych przypadkach przemijającej ślepoty stwierdzono przyczyny korowe.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Arytmia, ból w klatce piersiowej bez obniżenia lub z obniżeniem odcinka ST, bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Często: Nagłe zaczerwienienie skóry i uczucie gorąca.

Niezbyt często: Niedociśnienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Wiadomo, że ondansetron zwiększa czas pasażu przez jelito grube, u niektórych pacjentów może to spowodować zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Bezobjawowe zwiększenie wyników badań czynności wątroby.

Zdarzenia powyższe obserwowano często u pacjentów otrzymujących chemioterapię cisplatyną.

4.9 Przedawkowanie

Obecnie niewiele wiadomo o przedawkowaniu ondansetronu; gdyż niewielu pacjentów otrzymało większe od zalecanych dawki produktu. W większości przypadków objawy były podobne do podanych wcześniej u pacjentów otrzymujących dawki zalecane (patrz punkt 4.8 *Działania niepożądane*).

Nie istnieje specyficzne antidotum dla ondansetronu, dlatego we wszystkich przypadkach, kiedy podejrzewa się przedawkowanie, należy zgodnie z wymaganiami zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

Stosowanie ipekakuany w leczeniu przedawkowania ondansetronem nie jest zalecane, ponieważ prawdopodobieństwo właściwej reakcji pacjenta jest niewielkie ze względu na działanie przeciwwymiotne ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego (5-HT₃).

Kod ATC: A04AA01.

Ondansetron jest silnym, wysoce selektywnym antagonistą receptora 5-HT₃.

Szczegółowy mechanizm działania przeciwwymiotnego i zapobiegającego nudnościom nie jest znany. Środki chemioterapeutyczne i radioterapia mogą prowadzić do uwalniania 5-HT w jelicie cienkim, wywołując odruch wymiotny przez aktywację zakończeń nerwu błędnego poprzez receptory 5-HT₃.

Ondansetron hamuje inicjację tego odruchu. Aktywacja zakończeń nerwu błędnego może ponadto spowodować uwolnienie 5-HT w polu najdalszym umiejscowionym w dnie komory czwartej, co także może sprzyjać wymiotom poprzez mechanizm ośrodkowy. Dlatego działanie ondansetronu w kontroli nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią jest prawdopodobnie związane z antagonizmem receptorów 5-HT₃ wobec neuronów w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizmy działania w przypadku nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego nie są znane, jednak mogą istnieć szlaki wspólne z nudnościami i wymiotami wywołanymi terapią cytotoksyczną.

W badaniach farmakopsychologicznych na ochotnikach ondansetron nie działał uspokajająco.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

Rola ondansetronu w wymiotach wywołanych opiatami nie została określona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ondansetron jest biernie i całkowicie wchłaniany z układu pokarmowego i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia (dostępność biologiczna wynosi około 60%). Maksymalne stężenie w osoczu (około 30 ng/ml) występuje około 1,5 godziny po podaniu dawki 8 mg. W przypadku dawek przewyższających 8 mg wzrost ekspozycji układowej na ondansetron ze wzrostem dawki jest większy niż proporcjonalny; może to wynikać z częściowego zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia przy większych dawkach doustnych. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym zwiększa się nieznacznie w obecności pokarmu, jednak nie wpływają na nią środki zobojętniające kwasy. Badania na zdrowych ochotnikach w wieku podeszłym wykazały niewielkie, jednak nieznaczące klinicznie, zależne od wieku zwiększenie dostępności biologicznej po podaniu doustnym (65%) oraz okresu półtrwania (5 godzin) ondansetronu.

Wykazano różnice między płciami po podaniu ondansetronu w postaci pojedynczej dawki. Wielkość i szybkość wchłaniania ondansetronu jest większa u kobiet niż u mężczyzn. Wolniejszy klirens u kobiet, mniejsza pozorna objętość dystrybucji (z uwzględnieniem masy ciała) oraz większa bezwzględna dostępność biologiczna, doprowadzają do większego stężenia ondansetronu w osoczu. Większe stężenie w osoczu można częściowo wyjaśnić różnicami masy ciała mężczyzn i kobiet. Nie wiadomo, czy różnice zależne od płci były

istotne klinicznie.

Dystrybucja ondansetronu po podaniu doustnym, domięśniowym (*im.*) i dożylnym (*iv.*) jest zbliżona z końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 3 godzin oraz objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym około 140 l. Równoważną ekspozycję układową uzyskuje się po podaniu *im.* i *iv.* ondansetronu.

Ondansetron wiąże się z białkami w 70-76%. Nie ustalono bezpośredniego związku pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwwymiotnym. Ondansetron jest usuwany z krążenia układowego głównie poprzez metabolizm wątrobowy (szereg szlaków enzymatycznych). Mniej niż 5% wchłoniętej dawki wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem. Brak enzymu CYP2D6 nie ma wpływu na farmakokinetykę ondansetronu. Właściwości farmakokinetyczne ondansetronu nie zmieniają się przy podawaniu wielokrotnym.

W badaniu 21 dzieci w wieku od 3 do 12 lat poddawanych zabiegom chirurgicznym planowym w znieczuleniu ogólnym, wartości bezwzględne klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu po pojedynczym podaniu dożylnym dawki 2 mg (wiek 3-7 lat) lub 4 mg (wiek 8-12 lat) zmniejszyły się. Wielkość zmian była zależna od wieku, przy czym klirens zmniejszał się z około 300 ml/min. dla wieku 12 lat do 100 ml/min. dla wieku 3 lat. Objętość dystrybucji zmniejszała się z około 75 l dla wieku 12 lat do 17 l dla wieku 3 lat. Zastosowanie dawkowania dostosowanego do masy ciała (0,1 mg/kg maksymalnie do 4 mg) równoważyło te zmiany i skutecznie normalizuje ekspozycję układową u dzieci.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-60 ml/min.), klirens ogólnoustrojowy i objętość dystrybucji po podaniu dożylnym ondansetronu zmniejszyły się, prowadząc do niewielkiego, jednak nieistotnego klinicznie wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godz.). Badanie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wymagających regularnej hemodializy (badania prowadzono między dializami) wykazało, że farmakokinetyka ondansetronu zasadniczo nie zmienia się po podaniu dożylnym.

Po podaniu doustnym, dożylnym lub domięśniowym u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, klirens układowy ondansetronu znacznie zmniejsza się wraz z wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji (15-32 godz.), zaś dostępność biologiczna po podaniu doustnym zbliża się do 100% wskutek zmniejszenia metabolizmu przedukładowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, działania genotoksycznego i rakotwórczego, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Ondansetron i jego metabolity gromadzą się w mleku szczurów w stosunku: mleko:osocze 5,2:1.

W badaniu kanałów jonowych w sklonowanych komórkach sercowych ludzkich wykazały, że ondansetron ma zdolność do wpływu na repolaryzację serca poprzez blokadę genu HERG, odpowiedzialnego za kanały potasowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza 6 cP
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (PVC/Aluminium)
Ondansetron Pfizer, 4 mg - wielkości opakowań: 4, 6, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 49, 50 lub 100 tabletek powlekanych.
Ondansetron Pfizer, 8 mg - wielkości opakowań: 4, 5, 6, 10, 15, 30, 49, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe, MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

8. NUMER LUB NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 15529

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

2009.04.27

10. DATA CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO