CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zofran Zydis, 8 mg, liofilizat doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 liofilizat doustny zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg *Ondansetronum* (ondansetronu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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

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:
Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o średnim działaniu wymiotnym lub radioterapię wywołującą wymioty, ondansetron może być podawany doustnie (tabletki, liofilizat lub syrop), 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 celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni.
Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym:
Pacjentom, u których stosuje się chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym, np. duże dawki cisplatyny, preparat Zofran może być podany dożylnie, domięśniowo lub doodbytniczo.
W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej, doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni.
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). Dawki dobowe są większe w przypadku przeliczenia na masę ciała niż w przypadku przeliczenia na pole powierzchni ciała (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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. 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 dobowa 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]	Dni 2-6 [b]
<0,6 m^2	5 mg/m^2 pc. dożylnie *plus* 2 mg w postaci syropu po 12 godzinach	2 mg w postaci syropu co 12 godzin
≥0,6 m^2	5 mg/m^2 pc. dożylnie *plus* 4 mg w postaci syropu lub tabletki po 12 godzinach	4 mg w postaci syropu lub tabletki co 12 godzin

a Dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg.
b Całkowita dawka dobowa 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 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zofran należy podawać dożylnie, w pojedynczej dawce 0,15 mg/kg mc., bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. Dawka podana dożylnie nie może być większa niż 8 mg.

Można podać dożylnie dwie kolejne dawki w czterogodzinnych odstępach czasu. Całkowita dawka dobowa nie może być większa niż dawka stosowana u dorosłych, tj. 32 mg. Po upływie dwunastu godzin można rozpocząć stosowanie ondansetronu doustnie i kontynuować je do 5 dni (Tabela 2).

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]
≤ 10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. co 4 godziny	2 mg w postaci syropu, co 12 godzin
>10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. 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 dobowa nie może być większa niż dawka stosowana u dorosłych, tj. 32 mg.

Osoby w podeszłym wieku
Ondansetron jest dobrze tolerowany przez osoby w wieku powyżej 65 lat, zasady stosowania leku oraz dawki 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 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 leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opisywano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, u których stwierdzano nadwrażliwość na innych antagonistów receptorów 5-HT_3. W przypadku wystąpienia zaburzeń oddechowych należy zastosować leczenie objawowe i zachować szczególną ostrożność, ponieważ zaburzenia te mogą być zwiastunami reakcji nadwrażliwości.

Bardzo rzadko i przede wszystkim podczas dożylnego stosowania preparatu Zofran opisywano przemijające zmiany w zapisie EKG, obejmujące wydłużenie odstępu QT.

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.

Zofran Zydis zawiera aspartam, dlatego może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.
Ze względu na zawartość metylu parahydroksybenzoesanu sodowego i propylu parahydroksybenzoesanu sodowego lek może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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.

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.

Stosowanie produktu leczniczego Zofran w skojarzeniu z lekami, które mogą wywoływać wydłużenie odstępu QT może powodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zofran z lekami o działaniu kardiotoksycznym (np. antracykliny) może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca (punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100), rzadko (≥ 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 z raportów z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	Bóle głowy
Niezbyt często:	Drgawki, ruchy mimowolne (w tym objawy ze strony układu pozapiramidowego jak napadowe, przymusowe patrzenie w górę/napady dystoniczne i dyskineza)[(1)] .
Rzadko:	Zawroty głowy 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 zapisie EKG lub bez, bradykardia

Zaburzenia naczyniowe
Często: Uczucie gorąca lub zaczerwienienie
Niezbyt często: Hipotensja

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: Czkawka

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Często: Zaparcia
Miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często: Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych(3)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: Odczyny miejscowe 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 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 dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Jak dotychczas niewiele jest danych o przedawkowaniu ondansetronu. 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.

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

Używanie ipekakuany do leczenia przedawkowania ondansetronu nie jest zalecane z uwagi na przeciwwymiotne działanie ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT_3. Leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom.
Kod ATC: A 04AA01

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT_3). 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-HT_3 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-HT_3 neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Jakkolwiek mechanizm działania ondansetronu w wymiotach okresu okołooperacyjnego 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.

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/m^2 pc. 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/m^2 pc. dożylnie + ondansetron 4 mg doustnie) i 41% (0,45 mg/kg mc. dożylnie + placebo doustnie). 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/m^2 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 u dzieci w wieku < 12 lat, po podaniu jednej dawki 0,15 mg/kg dożylnie i następnie dwóch dawek 4 mg doustnie oraz u dzieci w wieku ≥ 12 lat po podaniu dwóch dawek 8 mg doustnie (całkowita liczba 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. Preparat 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 niezmienionej. Brak enzymu CYP2D6 nie wpływa na parametry farmakokinetyczne. Podobnie parametry te są takie same podczas stosowania kolejnych dawek leku.

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.

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby 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.

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 godzin u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy w porównaniu do 2,9 godzin u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy i od 3 do 12 lat. Różnice parametrów farmakokinetycznych w grupie dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy można częściowo uzasadnić większą procentową zawartością wody w organizmie u noworodków i niemowląt oraz większą objętością dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

W populacji pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 12 lat, poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości klirensu i objętości dystrybucji ondansetronu były zmniejszone w porównaniu do wartości u dorosłych pacjentów. Obydwa parametry zwiększały się w sposób liniowy wraz ze zwiększeniem masy ciała i u młodzieży w wieku 12 lat osiągały wartości stwierdzane u młodych osób dorosłych. Wartości klirensu i objętości dystrybucji dostosowane do masy ciała były podobne we wszystkich grupach wiekowych. Ustalanie dawki w przeliczeniu na masę ciała kompensuje różnice związane z wiekiem pacjentów i pozwala znormalizować ogólną ekspozycję u dzieci i młodzieży.
Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyczną po dożylnym podaniu ondansetronu u 428 osób (pacjentów z nowotworami, pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, zdrowych ochotników) w wieku od 1 miesiąca do 44 lat. W oparciu o tę analizę stwierdzono, że całkowita ekspozycja (AUC) na ondansetron po podaniu doustnym lub dożylnym u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy, była porównywalna ze stwierdzoną u dorosłych. Objętość dystrybucji była uzależniona od wieku i była mniejsza u dorosłych niż u niemowląt i dzieci. Klirens był zależny od masy ciała, ale nie od wieku, z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy. Trudno jednoznacznie stwierdzić czy u niemowląt w wieku od 1 do 4 miesięcy klirens był dodatkowo zmniejszony z powodu wieku, czy jedynie w wyniku zmienności spowodowanej małą liczbą przebadanych pacjentów w tej grupie wiekowej. Ponieważ pacjenci w wieku poniżej 6 miesięcy otrzymują tylko pojedynczą dawkę ondansetronu w przypadku nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego, jest mało prawdopodobne aby zmniejszenie klirensu miało znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych 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 17.C5.6217.

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 lek. Położyć na języku, gdzie w ciągu kilku sekund rozpuści się, a następnie połknąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 8880

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

26.07.2001 / 27.04.2006 / 04.05.2007 / 13.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO