

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OndaLEK 4, 4 mg, tabletki powlekane

OndaLEK 8, 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

OndaLEK 4

Każda tabletka zawiera 4 mg ondansetronu (w postaci ondansetronu chlorowodorku dwuwodnego).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 74,25 mg laktozy w postaci laktozy bezwodnej i laktozy jednowodnej.

OndaLEK 8

Każda tabletka zawiera 8 mg ondansetronu (w postaci ondansetronu chlorowodorku dwuwodnego).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 148 mg laktozy w postaci laktozy bezwodnej i laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółta, owalna, gładka po obu stronach tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- leczenie nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią,
- zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym (ang. PONV - *post-operative nausea and vomiting*).

Dzieci i młodzież:

- leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. CINV - *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy,
- zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym (PONV) u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią

Dorośli

Siła wymiotnego działania leczenia przeciwnowotworowego jest różna w zależności od stosowanych dawek i skojarzenia schematów chemioterapii oraz radioterapii. Drogę podania ondansetronu oraz

jego dawkę należy dobierać elastycznie (w zakresie od 8 mg do 32 mg na dobę) i według zasad opisanych niżej.

Chemioterapia o działaniu wymiotnym i radioterapia

Ondansetron można podawać doodbytniczo, doustnie (w postaci tabletek lub syropu), dożylnie lub domięśniowo.

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

W zapobieganiu wymiotom opóźnionym lub przedłużonym po upływie 24 godzin od rozpoczęcia terapii emetogennej zaleca się stosowanie ondansetronu doustnie przez okres do 5 dni po cyklu leczenia.

Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym

U pacjentów, u których stosuje się chemioterapię o silnym działaniu wymiotnym (np. duże dawki cisplatyny), ondansetron można podawać dożylnie.

W zapobieganiu wymiotom opóźnionym lub przedłużonym po upływie 24 godzin od rozpoczęcia terapii emetogennej zaleca się stosowanie ondansetronu doustnie przez okres do 5 dni po cyklu leczenia.

Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i u młodzieży

W leczeniu CINV dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (ang. BSA - *body surface area*) lub masy ciała – patrz niżej. Dawki obliczone na podstawie masy ciała dają większe całkowite dawki dobowe niż obliczone na podstawie BSA - patrz punkty 4.4 i 5.1.

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zarówno stosowania ondansetronu w zapobieganiu opóźnionym lub przedłużonym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią, jak i nudnościom i wymiotom wywołanym radioterapią u dzieci.

Dawkowanie na podstawie BSA

Ondansetron należy podawać bezpośrednio przed chemioterapią w pojedynczej dawce dożylnej wynoszącej 5 mg/m² pc. Dawka dożylna nie powinna przekraczać 8 mg.

Leczenie doustne można rozpocząć po 12 godzinach i kontynuować do 5 dni (patrz niżej tabela 1).

Całkowita dawka dobową nie może przekraczać dawki dla dorosłych, wynoszącej 32 mg.

Tabela 1. Dawkowanie na podstawie BSA u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i u młodzieży poddawanych chemioterapii

BSA	Dzień 1 ^{a,b}	Dni 2-6 ^b
<0,6 m ² pc.	5 mg/m ² pc. dożylnie 2 mg (syrop lub tabletki) po 12 godzinach	2 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin
>0,6 m ² pc.	5 mg/m ² pc. dożylnie 4 mg (syrop lub tabletki) po 12 godzinach	4 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin

^a Dawka dożylna nie może przekraczać 8 mg.

^b Całkowita dawka dobową nie może przekraczać dawki dla dorosłych 32 mg.

Dawkowanie na podstawie masy ciała

Dawki obliczone na podstawie masy ciała dają większe całkowite dawki dobowe niż obliczone na podstawie BSA - patrz punkty 4.4 i 5.1.

Ondansetron należy podawać bezpośrednio przed chemioterapią w pojedynczej dawce dożylniej wynoszącej 0,15 mg/kg mc. Dawka dożylna nie może przekraczać 8 mg.

Dwie kolejne dawki dożylne można podawać co 4 godziny. Całkowita dawka dobową nie może przekraczać dawki dla dorosłych 32 mg.

Leczenie doustne można rozpocząć po 12 godzinach i kontynuować do 5 dni (patrz niżej tabela 2).

Tabela 2. Dawkowanie na podstawie masy ciała u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy i u młodzieży poddawanych chemioterapii

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 (syrop lub tabletki) co 12 godzin
> 10 kg	Do 3 dawek po 0,15 mg/kg mc. co 4 godziny	4 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin

^a Dawka dożylna nie może przekraczać 8 mg.

^b Całkowita dawka dobową nie może przekraczać dawki dla dorosłych 32 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki, częstości jej podawania lub drogi podania.

Patrz także „Szczególne grupy pacjentów”.

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym (PONV)

Dorośli

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym

Ondansetron można podawać doustnie lub we wstrzyknięciu dożylnym.

Podanie doustne: 16 mg na godzinę przed znieczuleniem. Zamiennie, 8 mg na godzinę przed znieczuleniem, a następnie dwie dalsze dawki po 8 mg co 8 godzin.

Leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego

Zaleca się dożylną podawanie ondansetronu.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty okresu pooperacyjnego u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca i u młodzieży

Doustne postacie produktu leczniczego

Nie przeprowadzono badań dotyczących doustnego podawania ondansetronu w zapobieganiu lub leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym. W tym celu zaleca się podawanie ondansetronu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Wstrzyknięcie:

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym u dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom w znieczuleniu ogólnym ondansetron można podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (trwającym nie krócej niż 30 sekund), w pojedynczej dawce od 0,1 mg/kg mc. do maksymalnie 4 mg albo przed, albo po wprowadzeniu do znieczulenia.

W leczeniu nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego u dzieci i młodzieży poddawanych zabiegom w znieczuleniu ogólnym ondansetron można podawać w powolnym wstrzyknięciu

dożylnym (trwającym nie krócej niż 30 sekund), w pojedynczej dawce od 0,1 mg/kg mc. do maksymalnie 4 mg.

Brak danych dotyczących stosowania ondansetronu w leczeniu pooperacyjnych wymiotów u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące stosowania ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

Patrz także „Szczególne grupy pacjentów”.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki dobowej, częstości jej podawania lub drogi podania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens ondansetronu jest znacząco zmniejszony, a okres półtrwania w surowicy znacząco wydłużony. Całkowita dawka dobową dla tych pacjentów nie powinna przekraczać 8 mg.

Pacjenci z zaburzonym metabolizmem sparteiny/debryzochiny

U osób określanych jako wolno metabolizujące sparteinę i debryzochinę okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji nie jest zmieniony. Oznacza to, że w tej grupie pacjentów powtarzane dawkowanie powoduje ekspozycję na produkt leczniczy nieróżniącą się od ekspozycji w ogólnej populacji. Nie jest konieczne dostosowanie dawki dobowej lub częstości podawania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opisywano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, którzy wykazywali nadwrażliwość na innych wybiórczych antagonistów receptorów 5HT₃ (np. granisetron, dolasetron). Zdarzenia dotyczące układu oddechowego należy leczyć objawowo, a lekarze powinni zwracać na nie szczególną uwagę, jako na zwiastuny reakcji nadwrażliwości.

Bardzo rzadko i głównie po dożylnym podaniu ondansetronu notowano przemijające zmiany w EKG, w tym wydłużenie odstępu QT. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub przewodnictwa w sercu, u pacjentów leczonych lekami przeciwaritmicznymi lub beta-adrenolitycznymi oraz u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami elektrolitowymi.

Pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit należy dokładnie obserwować po podaniu ondansetronu, gdyż wiadomo, że wydłuża on czas pasażu jelitowego.

Nie zaleca się stosowania ondansetronu w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci po zabiegu w obrębie jamy brzusznej.

U pacjentów poddawanych zabiegowi wycięcia migdałków podniebiennych stosowanie ondansetronu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może maskować utajone krwawienie. Dlatego takich pacjentów należy uważnie obserwować po podaniu ondansetronu.

Ondansetronu w postaci tabletek powlekanych nie należy stosować u dzieci o całkowitej powierzchni ciała mniejszej niż 0,6 m².

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież otrzymujące ondansetron razem z chemioterapeutykami o działaniu hepatotoksycznym należy starannie obserwować, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

Jeśli dawkę ondansetronu oblicza się w mg/kg mc. i podaje w trzech dawkach co 4 godziny, całkowita dawka dobową będzie większa niż w razie podania pojedynczej dawki 5 mg/m² pc., a następnie dawki doustnej. Nie porównywano w badaniach klinicznych skuteczności tych dwóch różnych schematów dawkowania. Porównanie w ramach badania skrzyżowanego wskazuje na podobny skutek działania obu schematów - patrz punkt 5.1.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ma dowodów na to, że ondansetron pobudza lub hamuje metabolizm innych produktów leczniczych, często z nim podawanych. W swoistych badaniach nie wykazano interakcji ondansetronu stosowanego jednocześnie z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, tramadolem, morfiną, lignokainą, propofolem i tiopentalem.

Ondansetron jest metabolizowany przez wiele izoenzymów wątrobowego układu cytochromu P450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Ze względu na to, zahamowanie albo zmniejszenie aktywności jednego z izoenzymów (np. na skutek uwarunkowanego genetycznie niedoboru CYP2D6) jest zwykle wyrównane przez inne izoenzymy i powinno powodować niewielkie lub nieznaczające zmiany ogólnego klirensu ondansetronu lub zapotrzebowania na dawkę produktu.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna

U pacjentów leczonych lekami o silnym działaniu pobudzającym CYP3A4 (tj. fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna) klirens ondansetronu po podaniu doustnym jest zwiększony, a stężenie ondansetronu we krwi zmniejszone.

Tramadol

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

Stosowanie ondansetronu razem z lekami wydłużającymi odstęp QT może powodować dodatkowe wydłużenie tego odstępu. Jednoczesne stosowanie ondansetronu i leków o działaniu kardiotoksycznym (np. antracyklin) może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ondansetronu u kobiet w ciąży. Ocena wyników badań na zwierzętach nie wskazuje na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży oraz rozwój około- i pourodzeniowy. Ze względu jednak na to, że badania na zwierzętach nie zawsze prognozują reakcję u ludzi, nie zaleca się stosowania ondansetronu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Badania wykazały, że ondansetron przenika do mleka u zwierząt w okresie laktacji. Dlatego zaleca się, aby matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W testach psychomotorycznych ondansetron nie zaburzał wykonywania czynności ani nie wywoływał uspokojenia (sedacji). Ondansetron nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: 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 ($< 1/10\,000$), włącznie z pojedynczymi przypadkami. Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często pochodzą na ogół z badań klinicznych. Brano pod uwagę częstość zdarzeń niepożądanych w grupie placebo. Działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko notowano na ogół w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Niżej przedstawione częstości oszacowano w odniesieniu do standardowych zalecanych dawek ondansetronu, w zależności od wskazania i postaci farmaceutycznej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, niekiedy ciężkie, w tym anafilaksja.

Anafilaksja może zakończyć się zgonem.

Reakcje nadwrażliwości obserwowano również u pacjentów z uczuleniem na innych wybiórczych antagonistów receptora 5-HT₃.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.

Niezbyt często: napady drgawek, zaburzenia poruszania, w tym reakcje pozapiramidowe, takie jak objawy dystoniczne, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych i dyskineza, bez ostatecznych objawów utrzymujących się następstw klinicznych.

Rzadko: zawroty głowy po podaniu dożylnym, którym można zazwyczaj zapobiec lub złagodzić je przez wydłużenie czasu infuzji.

Zaburzenia oka

Rzadko: przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), głównie podczas podania dożylnego.

Bardzo rzadko: przemijająca utrata wzroku, głównie podczas podania dożylnego. W większości zgłaszanych przypadków utrata wzroku ustępowała w ciągu 20 minut. Większość pacjentów otrzymywała chemioterapeutyki, w tym cisplatynę. Niektórym przypadkom przemijającej utraty wzroku przypisywano korowe pochodzenie.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST lub bez, bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie gorąca lub nagłe zaczerwienienie skóry.

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ondansetron wydłuża czas pasażu jelitowego i u niektórych pacjentów może powodować zaparcie. Należy kontrolować pacjentów, u których wystąpi podostra niedrożność jelit.

Uczucie miejscowego pieczenia po zastosowaniu czopków.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: bezobjawowe zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby[#].

[#] Zdarzenia takie obserwowano często u pacjentów otrzymujących chemioterapię z cisplatyną.

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był porównywalny do obserwowanego u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenie dotyczące przedawkowania ondansetronu jest ograniczone. W większości przypadków objawy były podobne do opisywanych u pacjentów otrzymujących ondansetron w zalecanych dawkach (patrz punkt 4.8). Do zgłaszanych objawów należały zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcie, niedociśnienie tętnicze i epizody naczyniowo-ruchowe zależne od nerwu błędnego z przemijającym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. We wszystkich przypadkach zaburzenia całkowicie ustąpiły.

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki na ondansetron, dlatego w razie podejrzenia przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.

Nie zaleca się stosowania ipekakuany w leczeniu przedawkowania ondansetronu, gdyż uzyskanie reakcji pacjenta na lek jest mało prawdopodobne ze względu na przeciwwymiotne działanie samego ondansetronu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃

Kod ATC: A04AA01

Ondansetron jest silnie działającym i wysoce wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych (5-HT₃).

Ondansetron jest silnym, wysoce wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₃. Dokładny mechanizm jego działania przeciwnudnościowego i przeciwwymiotnego nie jest znany. Środki chemioterapeutyczne i promieniowanie jonizujące mogą powodować uwalnianie serotoniny (5-HT) w jelicie cienkim, zapoczątkowując odruch wymiotny w następstwie pobudzenia przez receptory 5-HT₃ dośrodkowych włókien nerwu błędnego. Ondansetron blokuje zapoczątkowanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także prowadzić do uwolnienia serotoniny w *area postrema*, zlokalizowanej na dnie IV komory mózgu, co może powodować wymioty również na drodze pobudzenia ośrodkowego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemioterapią i radioterapią wynika prawdopodobnie z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizm działania ondansetronu w nudnościach i wymiotach w okresie pooperacyjnym jest nieznany, jednak może to być wspólny mechanizm z opisanym dla nudności i wymiotów wywołanych przez leki cytotoksyczne.

W badaniu właściwości psychofarmakologicznych u ochotników nie stwierdzono działania sedatywnego ondansetronu.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

Dotychczas nie ustalono działania ondansetronu w przypadku wymiotów spowodowanych przez opioidy.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

Skuteczność ondansetronu w kontrolowaniu wymiotów i nudności wywołanych chemioterapią przeciwnowotworową oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą u 415 pacjentów w wieku od 1 roku do 18 lat. W dniach chemioterapii pacjenci otrzymywali albo ondansetron iv. w dawce 5 mg/m² pc., a po upływie 8 do 12 godzin dawkę 4 mg po., albo ondansetron iv. w dawce 0,45 mg/kg mc., a po upływie 8 do 12 godzin placebo po. Po zakończeniu chemioterapii obie grupy przez 3 dni otrzymywały 4 mg ondansetronu w syropie dwa razy na dobę. Całkowite opanowanie wymiotów w najgorszym dniu chemioterapii uzyskano u 49% pacjentów (5 mg/m² pc. iv. + 4 mg ondansetronu po.) i u 41% pacjentów (0,45 mg/kg mc. iv. + placebo po.). Po zakończeniu chemioterapii obie grupy otrzymywały przez 3 dni 4 mg ondansetronu w syropie dwa razy na dobę.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u 438 pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat wykazano całkowite opanowanie wymiotów w najgorszym dniu chemioterapii u 73% pacjentów, którzy otrzymywali dożylnie ondansetron w dawce 5 mg/m² pc. i doustnie deksametazon w dawce 2 do 4 mg oraz u 71% pacjentów, którym podawano w dniach chemioterapii doustnie 8 mg ondansetronu w syropie i 2 do 4 mg deksametazonu. Po zakończeniu chemioterapii obie grupy otrzymywały przez 2 dni 4 mg ondansetronu w syropie dwa razy na dobę.

Skuteczność ondansetronu u 75 dzieci w wieku od 6 do 48 miesięcy oceniano w nieporównawczym badaniu otwartym bez grupy kontrolnej. Wszystkie dzieci otrzymały dożylnie trzy dawki ondansetronu po 0,15 mg/kg mc.: 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie po 4 i 8 godzinach od podania pierwszej dawki. Całkowite opanowanie wymiotów uzyskano u 56% pacjentów.

Inne nieporównawcze badanie otwarte bez grupy kontrolnej oceniało skuteczność ondansetronu podanego w pojedynczej dożylniej dawce 0,15 mg/kg mc., a następnie w dwóch dawkach doustnych 4 mg u dzieci w wieku <12 lat i 8 mg u dzieci w wieku ≥12 lat (łącznie 28 dzieci). Całkowite opanowanie wymiotów uzyskano u 42% pacjentów.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom okresu pooperacyjnego oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (z wiekiem skorygowanym ≥44 tygodni, z masą ciała ≥3 kg). Włączone do badania dzieci były zakwalifikowane do planowego zabiegu w znieczuleniu ogólnym, a ich stan przed zabiegiem wg klasyfikacji ASA wynosił ≤III. Pacjentom podawano pojedynczą dawkę ondansetronu 0,1 mg/kg mc. w ciągu pięciu minut po wprowadzeniu do znieczulenia. Odsetek pacjentów, u których wymioty wystąpiły co najmniej jeden raz w czasie 24-godzinnej obserwacji (ITT) był większy w grupie otrzymującej placebo niż w grupie, której podano ondansetron (28% vs. 11%, p <0,0001).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ondansetron wchłania się biernie i całkowicie z przewodu pokarmowego oraz ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie leku w osoczu wynoszące około 30 ng/ml uzyskuje się w ciągu około 1,5 godziny po podaniu dawki 8 mg. Po podaniu dawek większych niż 8 mg ekspozycja układowa na ondansetron zwiększa się w stopniu większym niż

proporcjonalny do dawki. Może to odzwierciedlać pewnego stopnia zmniejszenie metabolizmu pierwszego przejścia podczas doustnego przyjmowania leku w większych dawkach. Pokarm nieznacznie zwiększa biodostępność leku po podaniu doustnym, zaś środki zobojętniające kwas solny nie mają na nią wpływu. Badania u zdrowych ochotników w podeszłym wieku wykazały nieznaczne i nieistotne klinicznie, związane z wiekiem zwiększenie biodostępności ondansetronu po podaniu doustnym (65%) i wydłużenie jego okresu półtrwania (5 godzin). Dystrybucja ondansetronu jest różna zależnie od płci pacjenta: u kobiet szybkość i stopień wchłaniania leku po podaniu doustnym są większe, a klirens ogólnoustrojowy i objętość dystrybucji (z uwzględnieniem masy ciała) są mniejsze.

Dystrybucja ondansetronu po podaniu doustnym, domięśniowym (im.) i dożylnym (iv.) jest zbliżona; końcowy okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym około 140 l. Dostępność ondansetronu po podaniu domięśniowym i dożylnym jest równoważna.

Podanie 4 mg ondansetronu w infuzji dożylnej trwającej 5 minut powodowało uzyskanie maksymalnego stężenia w osoczu około 65 ng/ml. Po podaniu domięśniowym ondansetron osiągał maksymalne stężenie w osoczu około 25 ng/ml w ciągu 10 minut od wstrzyknięcia.

Stężenie w osoczu ondansetronu podanego w postaci czopka wykrywane było w czasie od 15 do 60 minut po podaniu. Stężenie to zwiększało się zasadniczo w sposób liniowy aż do uzyskania maksymalnej wartości 20-30 ng/ml, zazwyczaj po 6 godzinach od podania. Następnie stężenie to zmniejszało się, ale wolniej niż po podaniu doustnym, ze względu na ciągłe wchłanianie ondansetronu. Całkowita biodostępność ondansetronu z czopka wynosi około 60% niezależnie od płci pacjenta. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu czopka determinowany jest przez szybkość wchłaniania ondansetronu, a klirens nieukładowy wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania u kobiet jest nieznacznie dłuższy niż u mężczyzn, ale nie ma to znaczenia klinicznego.

Ondansetron nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami (70-76%). Usuwany jest z krążenia ogólnego głównie przez metabolizm wątrobowy z udziałem licznych szlaków enzymatycznych. Mniej niż 5% wchłoniętej dawki wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej. Brak izoenzymu CYP2D6 (polimorfizm hydroksylazy debryzochiny) nie wpływa na farmakokinetykę ondansetronu. Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się również po podaniu wielokrotnym.

W badaniu z udziałem 21 dzieci w wieku od 3 do 12 lat poddawanych planowym zabiegom w znieczuleniu ogólnym, stwierdzono zmniejszone bezwzględne wartości zarówno klirensu, jak i objętości dystrybucji po dożylnym podaniu ondansetronu w pojedynczej dawce 2 mg (dzieci w wieku 3-7 lat) lub 4 mg (dzieci w wieku 8-12 lat). Wielkość tej zmiany wiązała się z wiekiem dziecka: klirens wynoszący około 300 ml/min u dzieci w wieku 12 lat zmniejszał się do 100 ml/min u dzieci trzyletnich, zaś objętość dystrybucji zmniejszała się, odpowiednio, z około 75 l do 17 l. Stosowanie dawek obliczonych na podstawie masy ciała dziecka (od 0,1 mg/kg mc. do maksymalnie 4 mg) wyrównuje te zmiany i pozwala na skuteczną normalizację ekspozycji ogólnoustrojowej u dzieci i młodzieży.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-60 ml/min) zarówno klirens ustrojowy, jak i objętość dystrybucji po dożylnym podaniu ondansetronu były zmniejszone, co powodowało nieznaczne i klinicznie nieistotne wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godziny). Badanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy wymagali regularnych hemodializ (badanie przeprowadzone między kolejnymi dializami) wykazało, że farmakokinetyka ondansetronu po podaniu dożylnym zasadniczo nie zmienia się.

Szczegółowe badania u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ograniczono do ondansetronu podawanego dożylnie i doustnie. Jednak przewiduje się, że okres półtrwania ondansetronu po podaniu doodbytniczym będzie w tych populacjach podobny do obserwowanego u zdrowych ochotników, gdyż szybkość eliminacji ondansetronu po podaniu doodbytniczym nie jest determinowana klirensiem ustrojowym.

Ogólnoustrojowy klirens ondansetronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu doustnym, dożylnym lub domięśniowym jest znacznie zmniejszony, a okresy półtrwania w fazie eliminacji znacznie wydłużone (15-32 godz.), zaś biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 100% ze względu na zmniejszony metabolizm przedukładowy. Nie badano farmakokinetyki ondansetronu w postaci czopka u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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, klirens skorygowany według masy ciała był o około 30% wolniejszy niż u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy (n=22), ale porównywalny do klirensu u pacjentów w wieku od 3 do 12 lat. Okres półtrwania u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy wynosił średnio 6,7 godziny w porównaniu z 2,9 godziny u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy i od 3 do 12 lat. Różnice w wartościach parametrów farmakokinetycznych w grupie dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy można tłumaczyć częściowo większą procentową zawartością wody w organizmie noworodków i niemowląt oraz większą objętością dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

U dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 12 lat poddawanych planowym zabiegom w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości zarówno klirensu, jak i objętości dystrybucji ondansetronu były zmniejszone w porównaniu z wartościami u dorosłych pacjentów. Oba parametry zwiększały się liniowo wraz ze zwiększeniem masy ciała pacjenta i przed 12. rokiem życia zbliżały się do wartości stwierdzanych u młodych dorosłych. Gdy wartości klirensu i objętości dystrybucji korygowano względem masy ciała, były one podobne w różnych grupach wiekowych pacjentów. Stosowanie dawek obliczonych na podstawie masy ciała kompensuje związane z wiekiem zmiany i pozwala na skuteczną normalizację ekspozycji ogólnoustrojowej u dzieci i młodzieży.

Populacyjną analizę farmakokinetyki przeprowadzono u 74 dzieci z rakiem (w wieku od 6 do 48 miesięcy) oraz u 41 pacjentów poddawanych zabiegom (w wieku od 1 do 24 miesięcy), po dożylnym podaniu ondansetronu. Uwzględniając parametry farmakokinetyczne dla populacji pacjentów w wieku od 1 do 48 miesięcy można zakładać, że wartość ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na ondansetron po podaniu dawki obliczonej na podstawie masy ciała osoby dorosłej (dożylnie 3 dawki po 0,15 mg/kg mc. co 4 godziny) będzie podobna do stwierdzanej u dzieci poddawanych zabiegom (w wieku od 5 do 24 miesięcy), dzieciom i młodzieży z rakiem (w wieku od 4 do 18 lat) i dzieciom i młodzieży po zabiegach (w wieku od 3 do 12 lat), po podaniu podobnych dawek. Ilustruje to tabela C. Taka wartość ekspozycji (AUC) odpowiada zależności skuteczności od ekspozycji, opisanej wcześniej u dzieci i młodzieży z rakiem, gdzie odsetek odpowiedzi na leczenie od 50% do 90% odpowiadał wartościom AUC od 170 do 250 ng•h/ml.

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

Badanie	Populacja pacjentów (dawka dożylna)	Wiek	N	AUC (ng•h/ml)	CL (l/h/kg)	V _d _n (l/kg)	T _{1/2} (h)
				Średnia geometryczna			Średnia
S3A40319 ¹	Zabieg chirurgiczny (0,1 lub 0,2 mg/kg mc.)	1 do 4 miesięcy	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Zabieg chirurgiczny (0,1 lub 0,2 mg/kg mc.)	5 do 24 miesięcy	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Rak/ zabieg chirurgiczny (0,15 mg/kg mc. co 4 godziny/ 0,1 lub 0,2 mg/kg mc.)	1 do 48 miesięcy	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Zabieg chirurgiczny (2 mg lub 4 mg)	3 do 12 lat	21	240	0,439	1,65	2,9

S3A-150	Rak (0,15 mg/kg mc. co 4 godziny)	4 do 18 lat	21	247	0,599	1,9	2,8
---------	---	-------------	----	-----	-------	-----	-----

¹ Ondansetron w pojedynczej dawce dożylniej: 0,1 lub 0,2 mg/kg mc.

² Populacja pacjentów w badaniach farmakokinetycznych: 64% pacjentów z rakiem i 36% pacjentów poddanych zabiegom.

³ Pokazano estymację dla populacji; wartość AUC na podstawie dawki 0,15 mg/kg mc.

⁴ Ondansetron w pojedynczej dawce dożylniej: 2 mg (3 do 7 lat) lub 4 mg (8 do 12 lat)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Ondansetron i jego metabolity gromadzą się w mleku u szczurów, a stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi 5,2:1.

Badania kanałów jonowych klonowanych komórek ludzkiego mięśnia sercowego wykazały, że ondansetron może mieć wpływ na repolaryzację mięśnia sercowego przez blokowanie kanałów potasowych HERG.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 2, 4, 6, 10, 10x1, 15, 30, 30x1, 50, 50x1 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

OndaLEK 4 Pozwolenie nr 12138
OndaLEK 8 Pozwolenie nr 12139

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

15.03.2006/10.07.2008/30.12.2011

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

2012-05-11