

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondansetron-1A Pharma, 4 mg, tabletki powlekane
Ondansetron-1A Pharma, 8 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 4 mg

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg ondansetronu (*Ondansetronum*) w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu.

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

Tabletki 8 mg

Każda tabletka powlekana zawiera 8 mg ondansetronu (*Ondansetronum*) w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, owalne tabletki powlekane, gładkie po obu stronach.

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.

Dzieci i młodzież

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią u dzieci w wieku co najmniej 6 miesięcy.

Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku co najmniej 1 miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią

Siła działania wymiotnego leczenia przeciwnowotworowego zmienia się zależnie od dawek leków oraz skojarzenia chemioterapii i radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Droga podania ondansetronu i jego dawka powinny być dobierane w sposób elastyczny, w zakresie od 8 do 32 mg na dobę i wybrane według poniższych wskazówek.

Dorośli

Chemioterapia i radioterapia o działaniu wymiotnym: ondansetron można podawać doodbytniczo, doustnie (w postaci tabletek lub syropu), dożylnie lub domięśniowo.

Zalecana dawka doustna: 8 mg na 1 do 2 godzin przed leczeniem, a po 12 godzinach doustnie kolejnych 8 mg.

Aby zapobiec opóźnionym lub przedłużonym wymiotom po pierwszych 24 godzinach, ondansetron należy podawać doustnie do 5 dni po zakończeniu cyklu leczenia przeciwnowotworowego.

Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg przyjmowanych 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.

Aby zapobiec opóźnionym lub przedłużonym wymiotom po pierwszych 24 godzinach, ondansetron należy podawać doustnie do 5 dni po zakończeniu cyklu leczenia przeciwnowotworowego.

Zalecana dawka doustna wynosi 8 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią u dzieci w wieku co najmniej 6 miesięcy i u młodzieży
Dawkę produktu można obliczyć na podstawie powierzchni ciała lub masy ciała – patrz niżej.
Kalkulacja dawkowania na podstawie masy ciała daje większe dawki dobowe niż obliczane według powierzchni ciała – patrz punkty 4.4 i 5.1.

Brak danych z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu w zapobieganiu opóźnionym lub przedłużonym nudnościom i wymiotom, wywołanym chemioterapią. Brak danych z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania ondansetronu w przypadku nudności i wymiotów, wywołanych radioterapią, u dzieci.

Dawkowanie na podstawie powierzchni ciała:

Ondansetron należy podawać bezpośrednio przed chemioterapią w pojedynczej dawce dożylnej wynoszącej 5 mg/m² pc. Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

Doustne podawanie leku można rozpocząć 12 godzin później i kontynuować do 5 dni. Patrz niżej Tabela 1.

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

Tabela 1. Chemioterapia - dawkowanie u dzieci w wieku co najmniej 6 miesięcy i u młodzieży obliczone na podstawie powierzchni ciała

Powierzchni a ciała	Dzień 1. ^{a,b}	Dni 2.–6. ^b
< 0,6 m ² pc.	5 mg/m ² pc. iv. 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. iv. plus 4 mg (syrop lub tabletki) po 12 godzinach	4 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin
> 1,2 m ² pc.	5 mg/m ² pc. iv. lub 8 mg iv. plus 8 mg (syrop lub tabletki) po 12 godzinach	8 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin

^a Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

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

Dawkowanie na podstawie masy ciała:

Kalkulacja dawkowania na podstawie masy ciała daje większe dawki dobowe niż obliczane według powierzchni ciała – 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 być większa niż 8 mg.

Można podać dożylnie dwie kolejne dawki w odstępach czterogodzinnych. Całkowita dawka dobową nie może przekroczyć dawki dla dorosłych – 32 mg.

Doustne podawanie leku można rozpocząć 12 godzin później i kontynuować do 5 dni. Patrz niżej, Tabela 2.

Tabela 2: Chemioterapia - dawkowanie u dzieci w wieku co najmniej 6 miesięcy i u młodzieży obliczone na podstawie masy ciała

Masa ciała	Dzień 1. ^{a,b}	Dni 2.–6. ^b
≤10 kg	Do 3 dawek 0,15 mg/kg mc. w odstępie 4 godzin	2 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin
>10 kg	Do 3 dawek 0,15 mg/kg mc. w odstępie 4 godzin	4 mg (syrop lub tabletki) co 12 godzin

^a Dawka dożylna nie może być większa niż 8 mg.

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

Populacja osób w podeszłym wieku

Ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku >65 lat i nie jest konieczna zmiana dawkowania, częstości ani drogi podawania produktu leczniczego.

Populacja pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki dobowej, częstości ani drogi podawania produktu leczniczego.

Populacja pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens ondansetronu jest znacząco zmniejszony, a okres półtrwania w surowicy istotnie wydłużony. Nie należy przekraczać u tych pacjentów całkowitej dawki dobowej 8 mg.

Populacja pacjentów z powolnym metabolizmem sparteiny/debryzochiny

Okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji u osób, które wolno metabolizują sparteinę i debryzochinę, nie jest zmieniony. W rezultacie podawanie kolejnych dawek tym pacjentom będzie dawało taki sam poziom ekspozycji na produkt, co w ogólnej populacji. Zmiana dawki dobowej lub częstości podawania nie jest wymagana.

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym:

Dorośli:

Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym: ondansetron może być podawany doustnie lub we wstrzyknięciu dożylnym.

Podanie doustne: 16 mg na godzinę przed znieczuleniem, ewentualnie 8 mg na godzinę przed znieczuleniem, a następnie dwie dawki po 8 mg w odstępach co 8 godzin.

Leczenie uporczywych nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym: Zaleca się dożylnie podawanie ondansetronu.

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca i u młodzieży

Nie przeprowadzono badań dotyczących ondansetronu w postaci doustnej w zapobieganiu lub leczeniu pooperacyjnych nudności i wymiotów. W tym celu zaleca się podanie leku w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Patrz również „Szczególne grupy pacjentów”.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie jest konieczna zmiana dawki dobowej, częstości ani drogi podawania produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens ondansetronu jest znacząco zmniejszony, a okres półtrwania w surowicy istotnie wydłużony. Nie należy przekraczać u tych pacjentów całkowitej dawki dobowej 8 mg.

Pacjenci z powolnym metabolizmem sparteiny/debryzochiny:

Okres półtrwania ondansetronu w fazie eliminacji u osób, które wolno metabolizują sparteinę i debryzochinę, nie jest zmieniony. W rezultacie podawanie kolejnych dawek tym pacjentom będzie dawało taki sam poziom ekspozycji na produkt, co w ogólnej populacji. Zmiana dawki dobowej lub częstości podawania nie jest wymagana.

4.3 Przeciwwskazania

Jednoczesne stosownie z apomorfina (patrz punkt 4.5).

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.

Ondansetron wydłuża w sposób zależny od dawki odstęp QT (patrz farmakologia kliniczna). Ponadto w okresie po wprowadzeniu ondansetronu do obrotu opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Należy unikać stosowania ondansetronu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Ondansetron należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącym lub możliwym wydłużeniem odstępu QTc, w tym u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmiami lub u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

Przed podaniem ondansetronu należy wyrównać hipokaliemię i hipomagnezemię.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu ondansetronu do obrotu o pacjentach z zespołem serotoninowym (ze zmianą stanu psychicznego, niestabilnością układu autonomicznego i zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi) po jednoczesnym zastosowaniu ondansetronu i innych leków o działaniu serotoninergicznym (w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy [SSRI] i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny [SNRI]). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się odpowiednią obserwację stanu pacjenta.

Ponieważ ondansetron wydłuża czas pasażu jelitowego, pacjenci z objawami podostrej niedrożności jelit powinni pozostawać pod obserwacją po podaniu produktu.

Stosowanie ondansetronu w celu zapobiegania i leczenia pooperacyjnych nudności i wymiotów u dzieci po zabiegach w obrębie jamy brzusznej nie jest wskazane.

U pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia migdałków ondansetron podawany w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom może maskować utajone krwawienie. Dlatego pacjentów tych 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

U dzieci i młodzieży otrzymującej ondansetron podczas chemioterapii z zastosowaniem leków o działaniu hepatotoksycznym należy uważnie kontrolować objawy zaburzeń czynności wątroby.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

Jeśli dawka została obliczona na podstawie masy ciała pacjenta i podawana jest w trzech dawkach w odstępach czterogodzinnych, całkowita dawka dobową jest większa niż w przypadku, gdy pojedyncza dawka 5 mg/m² poprzedza podanie dawki doustnej. Nie porównywano skuteczności takich dwóch schematów dawkowania w badaniach klinicznych. Krzyżowe porównanie badań wskazuje na zbliżoną skuteczność obu schematów (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Nie powinien być stosowany 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 dowiedziono, że ondansetron pobudza lub hamuje metabolizm innych jednocześnie stosowanych leków. Szczegółowe badania nie wykazały interakcji ondansetronu stosowanego jednocześnie z alkoholem, temazepamem, furosemidem, alfentanylem, tramadolem, morfiną, lignokainą, propofolem i tiopentalem.

Ondansetron jest metabolizowany z udziałem wielu enzymów układu cytochromu P450: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Ze względu na mnogość enzymów biorących udział w metabolizmie ondansetronu, zahamowanie aktywności lub zmniejszona aktywność jednego z nich (np. genetycznie uwarunkowany niedobór CYP2D6) jest zazwyczaj kompensowana przez inne enzymy i powinna powodować niewielkie lub nieznaczące zmiany w ogólnym klirensie ondansetronu lub zapotrzebowaniu na jego dawkę.

Stosowanie ondansetronu i leków wydłużających odstęp QT może spowodować dalsze wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ondansetronu z lekami o działaniu kardiotoxycznym (tj. antracykliny, np. doksorubicyna, daunorubicyna lub trastuzumab), antybiotykami (tj. erytromycyna lub ketokonazol), lekami przeciwartmicznymi (tj. amiodaron) i beta-adrenolitykami (tj. atenolol lub tymolol) może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu ondansetronu do obrotu o pacjentach z zespołem serotoninowym (ze zmianą stanu psychicznego, niestabilnością układu autonomicznego i

zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi) po jednoczesnym zastosowaniu ondansetronu i innych leków o działaniu serotoninergicznym (w tym SSRI i SNRI).

Apomorfina

Jednoczesne stosowanie z apomorfina jest przeciwwskazane ze względu na doniesienia o znacznym niedociśnieniu tętniczym i utracie przytomności podczas jednoczesnego stosowania obu leków.

Fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna

U pacjentów leczonych środkami o silnym działaniu pobudzającym CYP3A4 (takimi jak fenytoina, karbamazepina i ryfampicyna) klirens ondansetronu po podaniu doustnym zwiększał się, a stężenie we krwi było zmniejszone.

Tramadol

Dane z niewielu badań wskazują, że ondansetron może osłabiać przeciwbólowe działanie tramadolu.

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 bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania dotyczące rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu ciąży czy rozwoju około- i pourodzeniowego. Jednak badania na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcję u ludzi, dlatego nie zaleca się stosowania ondansetronu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania wykazały, że ondansetron przenika do mleka karmiących zwierząt. Dlatego zaleca się, aby matki przyjmujące ondansetron nie karmiły piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ondansetron nie zaburzał wyników testów sprawności psychomotorycznej ani nie miał działania sedatywnego. Farmakologia ondansetronu nie wskazuje na szkodliwy wpływ na te działania.

4.8 Działania niepożądane

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Zdarzenia występujące bardzo często, często i niezbyt często na ogół określono na podstawie danych z badań klinicznych. Uwzględniono częstość działań po podaniu placebo. Zdarzenia występujące rzadko i bardzo rzadko pochodzą zasadniczo ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Następujące częstości działań niepożądanych opisywano po zastosowaniu ondansetronu w standardowych dawkach. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jest porównywalny.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Natychmiastowe reakcje alergiczne, czasami ciężkie, włącznie z anafilaksją	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy		Napady drgawkowe, zaburzenia ruchu	Zawroty głowy podczas szybkiego	

			(w tym reakcje pozapiramidowe, takie jak reakcje dystoniczne, napad przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych i dyskineza) ¹	podawania dożylnego	
Zaburzenia oka				Przemijające zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie), głównie podczas podawania dożylnego	Przemijająca utrata wzroku, głównie podczas podawania dożylnego ²
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej z obniżeniem lub bez obniżenia odcinka ST, bradykardia	Wydłużenie odstępu QT (w tym zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>)	
Zaburzenia naczyniowe		Odczucie gorąca lub nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Czkawka		
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Bezobjawowe zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby ³		

¹ Bez rozstrzygających dowodów na trwałe kliniczne następstwa.

² W większości opisanych przypadków ustępowała w ciągu 20 minut. Przeważająca część pacjentów otrzymywała chemioterapię obejmującą cisplatynę. Niektórym przypadkom przejściowej utraty wzroku przypisywano pochodzenie korowe.

³ Zaburzenia te obserwowano często u pacjentów otrzymujących chemioterapię z cisplatyną.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl

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). Opisywane objawy obejmowały zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcie, niedociśnienie tętnicze i epizody związane z wpływem nerwu błędnego na naczynia z przemijającym blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. We wszystkich przypadkach objawy całkowicie ustępowały.

Ondansetron wydłuża w sposób zależny od dawki odstęp QT. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie zapisu EKG.

Leczenie

Brak swoistej odtrutki dla ondansetronu, dlatego w przypadkach podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Nie zaleca się stosowania ipekakuany w leczeniu przedawkowania ondansetronu, gdyż uzyskanie reakcji pacjenta 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: A04A A01

Ondansetron jest silnie działającym, wysoce wybiórczym antagonistą receptora 5-HT₃. Dokładny mechanizm jego działania przeciwwymiotnego i przeciw nudnościom nie jest znany. Środki stosowane w chemioterapii oraz radioterapia mogą powodować uwalnianie 5-HT w jelicie cienkim i zapoczątkowują odruch wymiotny przez pobudzenie dośrodkowych włókien nerwu błędnego za pośrednictwem receptorów 5-HT₃. Ondansetron hamuje powstawanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwalnianie 5-HT w *area postrema* (obszarze zlokalizowanym w dnie IV komory mózgu), co może również wywoływać wymioty za pośrednictwem mechanizmu ośrodkowego. Tak więc działanie ondansetronu w przypadku nudności i wymiotów spowodowanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią wynika prawdopodobnie z antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów zlokalizowanych zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizm działania leku w przypadku nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego nie jest znany, ale może być on taki sam, jak w przypadku nudności i wymiotów wywołanych cytostatyczną chemioterapią i radioterapią.

W farmako-psychologicznym badaniu u ochotników ondansetron nie wykazywał działania sedatywnego.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

Nie ustalono jeszcze roli ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy.

Wydłużenie odstępu QT

Wpływ ondansetronu na odstęp QTc oceniano w krzyżowym, randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą, pozytywnym (moksyflokscyna) badaniu kontrolowanym placebo u 58 zdrowych mężczyzn i kobiet. Ondansetron podawano w trwającej ponad 15 minut infuzji dożylniej w dawkach 8 mg i 32 mg. Po podaniu największej badanej dawki (32 mg) średnie maksymalne (górna granica 90% CI) odchylenie wartości QTcF od placebo po korekcie wobec wartości wyjściowych wynosiło 19,6 (21,5 ms). Po podaniu najmniejszej badanej dawki (8 mg) średnie maksymalne (górna granica 90% CI) odchylenie wartości QTcF od placebo po korekcie wobec wartości wyjściowych wynosiło 5,8 (7,8 ms). W badaniu tym nie było pomiarów QTcF >480 ms ani wydłużenia QTcF >60 ms.

Badania kliniczne

Dzieci i młodzież

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

Skuteczność ondansetronu w opanowywaniu wymiotów i nudności wywołanych przez chemioterapię raka oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z udziałem 415 pacjentów w wieku od 1 roku do 18 lat. W dniach chemioterapii pacjenci otrzymywali ondansetron dożylnie w dawce 5 mg/m² pc. i po 8–12 godzinach doustnie w dawce 4 mg albo ondansetron dożylnie w dawce 0,45 mg/kg i po 8–12 godzinach doustnie placebo. Po zakończeniu chemioterapii pacjentom obu grup podawano przez 3 dni ondansetron w dawce 4 mg w postaci syropu, dwa razy na dobę. Całkowite opanowanie wymiotów w najgorszym dniu chemioterapii uzyskano u 49% pacjentów otrzymujących dożylnie 5 mg/m² pc. + 4 mg ondansetronu doustnie i u 41% w grupie otrzymującej dożylnie ondansetron w dawce 0,45 mg/kg + doustnie placebo.

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym z udziałem 438 pacjentów w wieku od 1 roku do 17 lat, wykazano całkowite opanowanie wymiotów w najgorszym dniu chemioterapii u 73% pacjentów, którzy w dniu chemioterapii otrzymywali dożylnie ondansetron w dawce 5 mg/m² pc. i jednocześnie doustnie 2 do 4 mg deksametazonu oraz u 71% pacjentów, którym podawano ondansetron w postaci syropu w dawce 8 mg oraz doustnie 2–4 mg deksametazonu. Po zakończeniu chemioterapii pacjentom obu grup podawano przez 2 dni ondansetron w dawce 4 mg w postaci syropu dwa razy na dobę.

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

W innym nieporównawczym, jednoramiennym, otwartym badaniu z udziałem 28 dzieci oceniano skuteczność ondansetronu podawanego dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc., a następnie doustnie w dwóch dawkach po 4 mg (dzieci w wieku <12 lat) i 8 mg (dzieci w wieku ≥12 lat). Całkowite opanowanie wymiotów uzyskano u 42% pacjentów.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom w okresie pooperacyjnym:

Skuteczność pojedynczej dawki ondansetronu w zapobieganiu pooperacyjnemu nudnościom i wymiotom badano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną placebo, z udziałem 670 dzieci w wieku od 1 do 24 miesięcy (wiek skorygowany ≥44 tygodni, masa ciała ≥3 kg). Dzieci włączone do badania były zakwalifikowane do planowej operacji w znieczuleniu ogólnym i miały status ASA ≤III. Pojedynczą dawkę ondansetronu 0,1 mg/kg mc. podawano w ciągu pięciu minut po wprowadzeniu do znieczulenia. Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod wymiotów w 24-godzinny okres obserwacji (w populacji „według zamierzonego leczenia”) 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 jest wchłaniany biernie i całkowicie z przewodu pokarmowego, i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 30 ng/ml uzyskuje się w ciągu około 1,5 godziny od podania dawki 8 mg. W przypadku dawek większych niż 8 mg układowa ekspozycja na ondansetron zwiększa się bardziej niż proporcjonalnie do dawki. Może to odzwierciedlać nieznaczne zmniejszenie metabolizmu pierwszego przejścia przy większych dawkach doustnych. Biodostępność po podaniu doustnym zwiększa się nieznacznie w obecności pokarmu, ale środki zobojętniające sok żołądkowy nie mają na nią wpływu. Badania u zdrowych ochotników w podeszłym wieku wykazały niewielkie, nieistotne klinicznie, związane z wiekiem zwiększenie zarówno biodostępności ondansetronu po podaniu doustnym (65%), jak i okresu półtrwania (5 godzin). Dystrybucja ondansetronu jest różna w zależności od płci pacjenta: u kobiet szybkość i zakres wchłaniania po podaniu doustnym są większe, a klirens układowy i objętość dystrybucji (z uwzględnieniem masy ciała) zmniejszone.

Dystrybucja ondansetronu po podaniu doustnym, domięśniowym i dożylnym jest zbliżona. Końcowy okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość około 140 l. Domięśniowe i dożylne podanie ondansetronu daje równoważną ekspozycję układową.

Po podaniu 4 mg ondansetronu w trwającej 5 minut infuzji dożylnej maksymalne stężenie leku w osoczu wynosi około 65 ng/ml. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie ondansetronu (około 25 ng/ml) uzyskuje się w ciągu 10 minut po podaniu.

Po podaniu ondansetronu w postaci czopków wykrywalne stężenie w osoczu obserwuje się po 15–60 minutach od podania. Stężenie zwiększa się w zasadniczo liniowy sposób aż do uzyskania maksymalnej wartości 20–30 ng/ml (na ogół 6 godzin po podaniu), a następnie zmniejsza się, jednak wolniej niż po podaniu doustnym, ze względu na dalsze wchłanianie ondansetronu. Bezwzględna biodostępność ondansetronu uwolnionego z czopków wynosi około 60% i nie zależy od płci pacjenta. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu czopka określa się na podstawie stopnia wchłaniania ondansetronu, a nie klirensu układowego, i wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania u kobiet jest nieznacznie i klinicznie nieznaczaco większy niż u mężczyzn.

Ondansetron w dużym stopniu wiąże się z białkami (70–76%). Ondansetron jest usuwany z krążenia ogólnego głównie przez metabolizm wątrobowy z udziałem wielu szlaków enzymatycznych. Mniej niż 5% wchłoniętej dawki wydalą się w moczu w postaci niezmienionej. Brak enzymu CYP2D6 (polimorfizm genetyczny enzymu metabolizującego debryzochinę) nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne ondansetronu. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu leku.

W badaniu z udziałem 21 dzieci w wieku od 3 do 12 lat, poddanych planowym operacjom w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości zarówno klirensu, jak i objętości dystrybucji ondansetronu po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 2 mg (3–7 lat) lub 4 mg (8–12 lat) były zmniejszone. Wielkość tej zmiany wiązała się z wiekiem pacjentów: klirens, który wynosił około 300 ml/min u pacjentów w wieku 12 lat zmniejszył się do 100 ml/min u dzieci trzyletnich, zaś objętość dystrybucji z około 75 l u dzieci w wieku 12 lat do 17 l u dzieci w wieku 3 lat. Zastosowanie dawkowania obliczonego na podstawie masy ciała dziecka (0,1 mg/kg mc. maksymalnie do 4 mg) kompensuje te zmiany i skutecznie normalizuje ekspozycję układową u dzieci.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–60 ml/min) zarówno klirens, jak i objętość dystrybucji ondansetronu są zmniejszone po podaniu dożylnym, co powoduje niewielkie i nieznaczające klinicznie wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji (5,4 godziny). Badanie z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wymagających regularnej hemodializy (badanie przeprowadzone między sesjami dializ) wykazało, że właściwości farmakokinetyczne ondansetronu nie zmieniają się zasadniczo po podaniu dożylnym.

Szczegółowe badania u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek ograniczają się do podania dożylnego i doustnego. Jednak przewiduje się, że okres półtrwania ondansetronu po

podaniu doodbytniczym u tych pacjentów będzie podobny do stwierdzonego u zdrowych ochotników, gdyż stopień eliminacji ondansetronu po podaniu doodbytniczym nie jest warunkowany klirensiem układowym.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens układowy ondansetronu po podaniu doustnym, dożylnym lub domięśniowym jest wyraźnie zmniejszony, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji (15–32 godzin) i biodostępności po podaniu doustnym (do około 100%) ze względu na zmniejszony metabolizm przedwątrobowy. Nie oceniano parametrów farmakokinetycznych ondansetronu w postaci czopków 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), poddanych operacji, klirens skorygowany względem masy ciała był o około 30% wolniejszy niż u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy (n=22), ale porównywalny do 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 do 2,9 godziny u pacjentów w wieku od 5 do 24 miesięcy i od 3 do 12 lat. Różnice w wartościach parametrów farmakokinetycznych u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy można częściowo tłumaczyć większą procentową zawartością wody w organizmie noworodków i niemowląt oraz większą objętością dystrybucji dla leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak ondansetron.

U dzieci w wieku od 3 do 12 lat, poddanych planowej operacji w znieczuleniu ogólnym, bezwzględne wartości zarówno klirensu, jak i objętości dystrybucji ondansetronu, były zmniejszone w porównaniu do wartości u dorosłych pacjentów. Wartości obu parametrów zwiększały się proporcjonalnie do masy ciała i u dzieci w wieku 12 lat zbliżały się do wartości stwierdzanych u młodych dorosłych. Wartości klirensu i objętości dystrybucji skorygowane względem masy ciała dzieci były zbliżone w różnych grupach wiekowych. Zastosowanie dawkowania obliczonego na podstawie masy ciała dziecka kompensuje zmiany związane z wiekiem i skutecznie normalizuje ekspozycję układową u dzieci. Analizę właściwości farmakokinetycznych w populacji przeprowadzono po dożylnym podaniu ondansetronu u 74 dzieci z rakiem (w wieku od 6 do 48 miesięcy) i u 41 dzieci poddanych operacji (w wieku od 1 do 24 miesięcy). Opierając się na populacyjnych wartościach parametrów farmakokinetycznych dla pacjentów w wieku od 1 do 48 miesięcy, podanie dawki obliczonej na podstawie masy ciała dorosłego pacjenta (dożylnie 0,15 mg/kg mc. co 4 godziny dla 3 dawek) powinno powodować układową ekspozycję (AUC) porównywalną do obserwowanej u dzieci operowanych (w wieku od 5 do 24 miesięcy), pacjentów pediatrycznych z rakiem (w wieku od 4 do 18 lat) i dzieci poddanych operacji (w wieku od 3 do 12 lat) po podaniu podobnej dawki, jak pokazano w tabeli C. Taka wartość ekspozycji (AUC) jest zgodna z wartością zależności skuteczności od ekspozycji, opisaną uprzednio u pacjentów pediatrycznych z rakiem, która wykazała odpowiedź rzędu 50%–90% z wartościami AUC od 170 do 250 ng x godz./ml.

Tabela C. Parametry farmakokinetyczne u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat

Badanie	Populacja pacjentów (dawka dożylna)	Wiek	N	AUC (ng x godz./ml)	CL (l/godz./kg)	Vd _{ss} (l/kg)	T _{1/2} (h)
				Średnia geometryczna			Średnia
S3A40319 ¹	Operacja (0,1 lub 0,2 mg/kg)	1 do 4 miesięcy	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Operacja (0,1 lub 0,2 mg/kg)	5 do 24 miesięcy	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 i S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Rak/ operacja (0,15mg/kg co 4 godz./ 0,1 lub 0,2 mg/kg)	1 do 48 miesięcy	115	257	0,582	3,65	4,9

S3KG02 ⁴	Operacja (2 mg lub 4 mg)	3 do 12 lat	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Rak (0,15 mg/kg co 4 godz.)	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 PK: 64% pacjentów z rakiem i 36% pacjentów operowanych.

3 Pokazane dane szacunkowe; 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 uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

W badaniu kanałów jonowych w ludzkich sklonowanych komórkach serca wykazano, że ondansetron może wpływać na repolarizację serca przez blokadę kanałów potasowych HERG.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry Yellow 32K52911:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowań: 6, 8, 10, 12, 15, 20, 30, 50, 60 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 szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1+3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 4 mg Pozwolenie nr 17801
Tabletki 8 mg Pozwolenie nr 17802

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

02.02.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.06.2013