

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

ATOSSA 4 mg lub 8 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka zawiera 4 mg lub 8 mg ondansetronu (*Ondansetronum*), w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu.

Substancje pomocnicze: produkt zawiera laktozę (patrz pkt 6.1).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki gładkie, obustronnie wypukłe, barwy żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią nowotworów, chemioterapeutykami o umiarkowanej emetogenności.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym radioterapią.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu okołoperacyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią

Dorośli:

Doustnie 8 mg 2 razy na dobę. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Atossa należy podać 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii, następną dawkę 8 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Leczenie doustne preparatem Atossa w dawce 8 mg 2 razy na dobę (co 12 godzin) powinno być kontynuowane przez 1 do 2 dni po zakończeniu chemioterapii.

Dzieci:

poniżej 4 lat: dawkowanie nie zostało ustalone;

od 4 do 12 lat: doustnie 4 mg 3 razy na dobę. Pierwszą dawkę preparatu Atossa należy podać 30 minut przed chemioterapią, następne dawki 4 i 8 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Leczenie doustne preparatem Atossa w dawce 4 mg 3 razy na dobę (co 8 godzin) powinno być kontynuowane przez 1 do 2 dni po zakończeniu chemioterapii.

powyżej 12 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku: dawkowanie nie wymaga modyfikacji.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z radioterapią

Dorośli: doustnie 8 mg 3 razy na dobę.

Radioterapia całego ciała: dawkę 8 mg należy podać 1 do 2 godzin przed każdą frakcją radioterapii każdego dnia.

Pojedyncza radioterapia jamy brzusznej – frakcja wysokiej dawki: dawkę 8 mg należy podać 1 do 2 godzin przed radioterapią. Następne dawki 8 mg powinny być podawane co 8 godzin po podaniu pierwszej dawki, przez 1 do 2 dni po zakończeniu radioterapii.

Frakcjonowana, dzienna radioterapia jamy brzusznej: dawkę 8 mg należy podać 1 do 2 godzin przed radioterapią. Następne dawki 8 mg powinny być podawane co 8 godzin po podaniu pierwszej dawki każdego dnia radioterapii.

Dzieci: brak danych odnośnie doustnego stosowania leku w zapobieganiu nudnościom i wymiotom po radioterapii u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku: dawkowanie nie wymaga modyfikacji.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom okresu okołoperacyjnego

Dorośli: doustnie 16 mg preparatu Atossa w pojedynczej dawce 1 godzinę przed znieczuleniem.

Dzieci: brak danych odnośnie doustnego stosowania leku w zapobieganiu nudnościom i wymiotom okresu okołoperacyjnego.

Osoby w podeszłym wieku: dawkowanie nie wymaga modyfikacji.

Pacjenci z niewydolnością nerek: nie przeprowadzono specjalnych badań u chorych z niewydolnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: u tych chorych maksymalna dawka dobową preparatu Atossa wynosi 8 mg.

Dla wygody pacjenta, w ulotce i na opakowaniu zewnętrznym leku, zamieszczono tabelę do graficznego przedstawienia sposobu stosowania leku. Daje to możliwość zaznaczenia indywidualnego dawkowania leku, jak i sprawdzenia przez pacjenta prawidłowości postępowania bezpośrednio przed zażyciem leku.

DAWKOWANIE				
				
RAŃO	POŁUDNIE	WIECZÓR	POBIEG	DNI

Na opakowaniu zewnętrznym podano nazwę leku i dawkę w systemie Braille'a.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub inne składniki leku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ondansetron jest metabolizowany przez wątrobowy cytochrom **P-450**. Leki indukujące lub hamujące ten układ enzymatyczny mogą zmieniać klirens i okres półtrwania ondansetronu.

1. U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens ondansetronu, wzrasta objętość dystrybucji i wydłużeniu ulega okres półtrwania. U tych pacjentów nie należy stosować więcej niż 8 mg ondansetronu na dobę.

2. Ondansetron należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego ze względu na możliwość wydłużenia czasu pasażu jelitowego. Pacjentów z podostrą niedrożnością jelit należy obserwować po podaniu ondansetronu.
3. Notowano reakcje nadwrażliwości na ondansetron u pacjentów, wykazujących nadwrażliwość na inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora 5HT₃.
4. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek nie jest skuteczny w nudnościach i wymiotach związanych z chorobą lokomocyjną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, aby ondansetron nasilał bądź hamował metabolizm innych leków, podawanych z nim równocześnie. Ondansetron jest metabolizowany przez wątrobowy cytochrom P-450 (enzymy metabolizujące CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2). Leki indukujące lub hamujące ten układ enzymatyczny mogą zmieniać klirens i okres półtrwania ondansetronu. Na podstawie dostępnych danych brak zaleceń zmiany dawkowania u chorych przyjmujących inne leki.

U pacjentów leczonych fenytoiną, karbamazepiną i rifampicyną (induktorami CYP3A4) klirens ondansetronu był znacznie podwyższony i stężenia ondansetronu w osoczu były zaniżone. Jednakże nie rekomenduje się zmiany w dawkowaniu.

Ondansetron nie wykazuje interakcji z alkoholem, temazepamem, furosemidem.

Tramadol: pomimo braku obserwowanych farmakokinetycznych interakcji pomiędzy ondansetronem i tramadolem dane z 2 badań potwierdzają, że tramadol może zwiększać stężenie ondansetronu w osoczu.

Apomorfina: stosowanie apomorfiny równocześnie z ondansetronem jest przeciwwskazane ze względu na niebezpieczeństwo spadku ciśnienia i utraty świadomości.

Stosowanie takich cytostatyków jak karmustyna, etopozyd i cisplatyna nie ma wpływu na farmakokinetykę ondansetronu.

Ondansetron nie wpływa na skuteczność przeciwnowotworową cytostatyków stosowanych w chemioterapii, nie wykazuje również interakcji z innymi lekami przeciwwymiotnymi.

Podawanie ondansetronu doustnie z pokarmem zwiększa absorpcję ondansetronu o około 17%.

W badaniach u zwierząt nie wykazano, aby ondansetron powodował uzależnienie.

4.6 Ciąża lub laktacja

Brak adekwatnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych.

W badaniach u ciężarnych szczurów i królików po podaniu ondansetronu dożylnie w dawce 4 mg/kg/dzień i doustnie w dawkach do 15 i 30 mg/kg/dzień, nie stwierdzono uszkodzeń płodów.

Lek może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Ondansetron jest wydalany z mlekiem u szczurów. Nie wiadomo czy ondansetron wydala się z mlekiem u kobiet.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu ondansetronu kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W przeprowadzonych badaniach psychomotorycznych nie wykazano, aby lek upośledzał wykonywanie czynności, bądź wykazywał działanie sedatywne.

4.8 Działania niepożądane

Obiektywna ocena działań niepożądanych jest trudna, gdyż lek jest podawany jednocześnie ze środkami przeciwnowotworowymi, które same charakteryzują się silną toksycznością i różnokierunkowymi działaniami niepożądanymi.

Częstość występowania działań niepożądanych podzielono na następujące kategorie:

Bardzo często: $>1/10$;

Często: $\geq 1/100$, $<1/10$;

Niezbyt często: $\geq 1/1000$; $<1/100$;

Rzadko: $\geq 1/10000$; $<1/1000$;

Bardzo rzadko: $<1/10000$ w tym pojedyncze przypadki

Zaburzenia serca

Rzadko. Ból w klatce piersiowej (z lub bez obniżenia odcinka ST), zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie. Bradykardia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często. Ból głowy.

Często. Uspokojenie i zawroty głowy

Bardzo rzadko. Reakcje pozapiramidowe np. napady wejrzeniowe, reakcje dystoniczne (nie ustalono zależności przyczynowej). Drgawki, napady padaczkowe.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często. Ondansetron wydłuża czas pasażu w jelicie grubym i wywołuje zaparcia u niektórych pacjentów. Biegunki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często. Wysypka, świąd.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często. Bóle głowy, suchość w ustach, czkawka, nagłe zaczerwienienie skóry i uczucie gorąca.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko. Reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie parametrów czynności wątroby.

Reakcje te były obserwowane u pacjentów otrzymujących chemioterapię cisplastyną.

Przemijający wzrost poziomu aminotransferaz i bilirubiny w surowicy.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego środka odtruwającego przy przedawkowaniu ondansetronu.

W przypadku podejrzenia przedawkowania leku należy stosować leczenie objawowe.

Po indywidualnym, (nieuważnym) dożylnym podaniu choremu dużej dawki 145 mg, (całkowita dawka 252 mg), nie zanotowano istotnych działań niepożądanych. Dawki te były 10 razy wyższe niż zalecane dawki dzienne.

Spadek ciśnienia krwi i omdlenie wystąpiły u pacjenta, który zażył 48 mg ondansetronu w postaci tabletek. Objawy całkowicie ustąpiły.

Objawy obserwowane po przedawkowaniu to: zaburzenia widzenia, ciężkie zaparcia, niedociśnienie tętnicze i przemijający blok przedsionkowo-komorowy II stopnia. W każdym przypadku objawy ustępowały całkowicie.

Stosowanie ipekakuany do leczenia przedawkowania ondansetronu nie jest zalecane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom.

Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃, kod ATC: A 04 AA 01.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Ondansetron jest selektywnym antagonistą receptora serotoninowego 5-HT₃, natomiast nie jest antagonistą receptora dopaminowego i nie wywołuje objawów pozapiramidowych.

Odruch wymiotny spowodowany przez cytostatyki oraz promienie jonizujące może być spowodowany uwolnieniem w jelicie cienkim serotonininy (5-HT), która pobudza poprzez receptory 5-HT₃ włókna dośrodkowe nerwu błędnego. Odruch ten jest blokowany przez ondansetron. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwolnienie serotonininy w *area postrema*, zlokalizowanego na dnie IV komory. Może to wywołać wymioty także na drodze pobudzenia centralnego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemio- i radioterapią wynika więc z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym.

W badaniach u zdrowych ochotników, ondansetron wydłużał czas pasażu w jelicie grubym, jednak nie obserwowano jego wpływu na czynność ruchową przełyku, żołądka, ciśnienie zwieracza przełyku oraz czas pasażu w jelicie cienkim.

Ondansetron nie zmienia stężenia prolaktyny w osoczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ondansetron podany doustnie wchłania się szybko. Po podaniu pojedynczej dawki 8 mg zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie w surowicy (c_{max}) 31 do 40 ng/ml, osiągane jest w czasie od 1 do 1,7 godziny.

Po wielokrotnym, doustnym podaniu ondansetronu w dawce 8 mg, 3 razy dziennie, w czasie 5 do 6 dni, maksymalne stężenie w surowicy ustalało się na poziomie około 40 ng/ml.

Stężenie w surowicy po doustnym podaniu ondansetronu jest proporcjonalne do dawki.

Biodostępność po podaniu doustnym ondansetronu wynosi 56% do 71%. U chorych, którym zwiększono dawkę z 8 mg do 16 mg, pole pod krzywą (AUC) i c_{max} wzrastają ponad dwukrotnie (odpowiednio o 123% i 118%). Wzrost stężenia ondansetronu w surowicy może

być wynikiem nasycenia metabolizmu pierwszego przejścia prowadząc do większej biodostępności po podanej doustnie dawce 16 mg niż po dawce 8 mg. Podawanie ondansetronu z pokarmem istotnie zwiększa (około 17%) jego absorpcję. Efekt ten nie wydaje się być klinicznie istotny.

Dystrybucja

Ondansetron wiąże się z białkami osocza w 70-76%. Objętość dystrybucji u zdrowych ochotników waha się od 2,2 do 2,5 l/kg. U chorych w wieku od 4 do 12 lat objętość dystrybucji jest nieco wyższa. 36% krążącego ondansetronu znajduje się w erytrocytach. Wykazano zależne od płci różnice w dystrybucji ondansetronu po podaniu pojedynczej dawki. Wydłużony klirens u kobiet, mniejsza objętość dystrybucji (zależna od masy ciała), wyższa biodostępność, wynikają z wyższego stężenia ondansetronu w osoczu u kobiet. Nie wiadomo, czy te zależne od płci różnice są istotne klinicznie.

Metabolizm

Ondansetron jest intensywnie metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymów cytochromu P-450 (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4). Metabolizm obejmuje hydroksylację pierścienia indolowego, a następnie tworzenie glukuronianu i siarczanu. Pomimo, że niektóre niesprężone metabolity posiadają aktywność farmakologiczną, to nie znaleziono w osoczu stężeń metabolitów, mogących mieć wpływ na aktywność biologiczną ondansetronu. Brak enzymu CYP2D6 (uwarunkowany genetycznie) nie wpływa w sposób istotny na parametry farmakokinetyczne".

Eliminacja

Średni półokres eliminacji leku z osocza u dorosłych z chorobą nowotworową wynosi 4 godziny. U osób w podeszłym wieku i z ciężką niewydolnością wątroby, okres półtrwania eliminacji jest wydłużony, natomiast u chorych poniżej 15 roku życia okres półtrwania jest krótszy (około 2,4 godziny).

Około 44% do 60% dawki ondansetronu wykrywane jest w moczu w czasie 24 godzin, ale tylko 5% do 10% w postaci niezmienionego leku. Ondansetron wydalany jest także z kałem. Nie stwierdzono różnic skuteczności i bezpieczeństwa u chorych w wieku powyżej i poniżej 65 lat, zatem chorzy w starszym wieku nie wymagają zmiany dawkowania ondansetronu. U chorych z ciężką niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens ondansetronu, wzrasta objętość dystrybucji i wydłużeniu ulega okres półtrwania. Biodostępność wzrasta do 100%.

Nie stwierdzono istotnego wpływu podawania środków zobojętniających na farmakokinetykę doustnie podawanego ondansetronu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dwuletnie badania na myszach i szczurach, którym podawano ondansetron w dawkach do 10 i 30 mg/kg/dzień, nie wykazały działania karcynogennego leku.

Ondansetron w standardowych testach nie wykazał działania mutagennego.

Ondansetron nie wywierał wpływu na płodność ani zdolność do rozmnażania szczurów samców i samic po doustnym podaniu dawek do 15 mg/kg/dobę.

W badaniach u zwierząt nie wykazano, aby ondansetron powodował uzależnienie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna (60 mg/tabł. lub 120 mg/tabł.), celuloza mikrokryształiczna, skrobia kukurydziana żelowana, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian.

Skład otoczki: hypromeloza, makrogol 6000, glicerol, tytanu dwutlenek (E171), magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak doniesień.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed wilgocią.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 10 tabletek po 4 mg lub 8 mg, w blistrach z folii Al/PCV, w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapeszt, Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr R/7444 i R/7445

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

08.12.1997

06.01.2003

12.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

9.09.2010