

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktów leczniczych Zofran oraz Zofran Zydis przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Nudności i wymioty związane z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV)

Leki stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych mogą powodować nudności i wymioty, zwane w skrócie CINV (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting). Wytyczne dotyczące terapii przeciwnowotworowej zalecają leczenie w celu zapobiegania lub łagodzenia CINV. Częstość występowania CINV zależy głównie od rodzaju i dawki zastosowanych leków przeciwnowotworowych. Szacuje się, że w 2016 r. we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Zjednoczonym Królestwie chemioterapię otrzyma około 1 241 100 pacjentów onkologicznych. Trzy czwarte pacjentów z tej grupy będzie podlegało ryzyku wystąpienia CINV.

Oprócz ryzyka CINV związanego ze stosowaniem samych leków przeciwnowotworowych, większe prawdopodobieństwo wystąpienia CINV dotyczy pacjentów młodszych, kobiet oraz osób, które wcześniej cierpiały na chorobę lokomocyjną.

Do leków stosowanych obecnie w zapobieganiu CINV należą antagoniści receptora serotoninowego (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron), antagoniści receptora neurokininowego (aprepitant i fosaprepitant), antagoniści receptora dopaminowego (metoklopramid i prochloroperazyna) i kortykosteroidy (deksametazon). W profilaktyce lub leczeniu CINV leki te podaje się w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Nudności i wymioty związane z radioterapią przeciwnowotworową (RINV)

Zgodnie z wynikami badania, nudności i wymioty spowodowane radioterapią, zwane w skrócie RINV (ang. radiation-induced nausea and vomiting), obserwuje się u 50-80% pacjentów poddanych radioterapii. Pacjenci poddawani radioterapii w obrębie jamy brzusznej podlegają większemu ryzyku, a w następnej kolejności znajdują się pacjenci po naświetlaniu klatki piersiowej, mózgu, głowy i szyi oraz narządów miednicy. Zauważa się również, że pacjenci w wieku poniżej 60 lat podlegają wyższemu ryzyku wystąpienia RINV.

Obecne leczenie RINV jest podobne do leczenia CINV, które obejmuje stosowanie antagonistów receptora serotoninowego (ondansetronu, granisetronu, dolasetronu, tropisetronu, palonosetronu), antagonistów receptora neurokininowego (aprepitantu i fosaprepitantu), antagonistów receptora dopaminowego (metoklopramidu i prochloroperazyny) oraz kortykosteroidów (deksametazonu). W profilaktyce lub leczeniu CINV leki te podaje się w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Dostępne dowody z badań klinicznych wskazują, że antagoniści receptora 5-hydroksytryptaminy (5-HT₃) są najbardziej aktywnymi lekami, które były oceniane w randomizowanych badaniach.

Nieleczone RINV mają negatywny wpływ na jakość życia pacjentów i prowadzą do słabej współpracy pacjentów w prowadzeniu terapii.

Nudności i wymioty po zabiegach chirurgicznych

Nudności i wymioty po zabiegach chirurgicznych, zwane w skrócie PONV (ang. post-operative nausea and vomiting), to częste działanie niepożądane znieczulenia, występujące u niemal jednej trzeciej wszystkich pacjentów w ciągu 24 godzin po zabiegu chirurgicznym.

W badaniu opublikowanym w 2008 roku analizowano około 32 milionów zabiegów operacyjnych przeprowadzonych we Francji, Niemczech, Hiszpanii, Włoszech i Zjednoczonym Królestwie.

Do czynników ryzyka nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych należy: bycie kobietą po osiągnięciu dojrzałości płciowej, niepalenie tytoniu i występowanie choroby lokomocyjnej w wywiadzie. Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów jest dwa razy większe u dzieci niż u osób dorosłych, a ryzyko wymiotów wzrasta także w przypadku długich zabiegów chirurgicznych.

Leki często stosowane w PONV obejmują środki z następujących grup: leki przeciwcholinergiczne, leki przeciwhistaminowe, fenotiazyny, leki uspokajające/anksjolityczne, butyrofenony, antagoniści dopaminy, antagoniści receptora serotoninowego i kortykosteroidy, podawane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

PONV niemal zawsze ustępują w miarę upływu czasu. Poważne powikłania występują rzadko, jednak PONV mogą być przyczyną odwodnienia, problemów z gojeniem się ran, krwawienia, uszkodzenia gardła i trudności w oddychaniu.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Nudności i wymioty spowodowane chemioterapią/radioterapią przeciwnowotworową (CINV/RINV)

CINV/RINV mogą znacząco wpływać na jakość życia pacjenta, będąc przyczyną słabej współpracy ze strony pacjenta w dalszym prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego. Nudności i wymioty mogą także powodować słabe odżywienie pacjentów, trudności w samoobsłudze lub niezdolność do podejmowania działań (fizyczną lub psychiczną) w sposób, w jaki było to wcześniej możliwe. Do innych powikłań należy słabe gojenie się ran i uraz przełyku (Ettinger et al. 2012). Obecnie złotym standardem w profilaktyce ostrych nudności i wymiotów po HEC jest schemat trójlekowy składający się z pojedynczych dawek antagonisty receptora 5-HT₃ (np. dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu), deksametazonu i aprepitantu podawanych przed chemioterapią (Roila et al. 2010). Na ogół istnieje zgodność, że nie ma różnic pomiędzy antagonistami receptora serotoninowego (dolasetronem, granisetronem, ondansetronem i tropisetronem) w odniesieniu do skuteczności (Roila et al. 2010).

Nudności i wymioty po zabiegach operacyjnych

Nudności i wymioty należą do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów po operacjach chirurgicznych. Silne odruchy wymiotne i wymioty stanowią dyskomfort i mogą powodować poważne powikłania lub przedłużać pobyt w szpitalu. Pacjentom, o których uważa się, że podlegają wysokiemu ryzyku nudności i wymiotów po zabiegu chirurgicznym często podaje się ondansetron przed operacją, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia nudności i wymiotów po zabiegu (Kovak et al. 1999).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Korzyści z leczenia ondansetronem odnoszą się do pacjentów z nudnościami i wymiotami spowodowanymi chemioterapią lub radioterapią oraz do pacjentów z pooperacyjnymi nudnościami i wymiotami.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Bardzo niskie ciśnienie krwi i utrata przytomności, gdy ondansetron jest przyjmowany jednocześnie z apomorfina, lekiem stosowanym w leczeniu choroby Parkinsona (Głęboka hipotensja i utrata przytomności, gdy lek jest podawany z chlorowodorkiem apomorfiny)	Ondansetron i apomorfina mogą wchodzić w interakcje i mieć bardzo szkodliwe działania. Stosowanie tych leków jednocześnie może powodować bardzo niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub utratę przytomności	Pacjenci nie powinni stosować ondansetronu i apomorfiny jednocześnie.
Reakcja alergiczna (Nadwrażliwość)	Ciężkie reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne były zgłaszane w związku z leczeniem ondansetronem. Do objawów ciężkich reakcji alergicznych może należeć wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy, jamy ustnej i (lub) języka oraz trudności w oddychaniu.	Pacjenci nie powinni stosować ondansetronu, jeśli są uczuleni (nadwrażliwi) na ondansetron lub którykolwiek z pozostałych składników leku oraz powinni zachować ostrożność, jeśli są uczuleni na leki z tej samej grupy, co ondansetron.
Zaburzenia rytmu serca (Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>)	Ondansetron może zwiększać (wydłużać) odstęp QTc. Długość odstępu QTc to jedna z wielu informacji odczytywanych z zapisu elektrokardiogramu (EKG). EKG to badanie mierzące aktywność elektryczną serca. Jeśli odstęp QTc jest wydłużony do wartości powodujących zaburzenia rytmu serca, u pacjenta mogą wystąpić objawy. W niektórych przypadkach może to powodować odczucie kołatania – dodatkowe uderzenia, ich „wypadanie” lub szybkie bicie serca. Jeśli u pacjenta występuje wiele dodatkowych uderzeń serca pod rząd (serce bije zbyt szybko), wówczas zbyt mała ilość krwi jest wypompowywana z serca i do pozostałych części ciała, w tym do mózgu. Taki stan może objawiać się uczuciem oszołomienia, omdleniem lub w najcięższej postaci zatrzymaniem akcji serca wymagającym defibrylacji za pomocą elektrod. W badaniu z udziałem osób zdrowych, które miało na	Ponieważ wiadomo, że dożylne podanie leku w dawce 32 mg powoduje znaczące zmiany w długości odstępu QT, dawki tej nie należy stosować. Pewne stany mogą powodować podwyższenie ryzyka zaburzeń rytmu serca, w tym (między innymi) niektóre z następujących stanów: - choroby obecne od urodzenia takie jak wrodzony zespół długiego odstępu QT, zmiany

	celu szczególnie ocenę wpływu ondansetronu na odstęp QTc, wpływ na odstęp QTc był związany z ilością ondansetronu we krwi. Po podaniu największej badanej dawki (32 mg podawane dożylnie) obserwowano zmiany w QTc dające powody do obaw (wydłużenie o ponad 10 msec). Zmiany te ustąpiły w ciągu 3 godzin. Dawka dożylna 8 mg nie spowodowała zmian w QTc dających powód do obaw. Firma GSK otrzymała doniesienia o wydłużeniu odstępu QTc i szybkim biciu serca u pacjentów przyjmujących ondansetron, w tym ondansetron w małych dawkach. Niektóre z tych doniesień opisywały zdarzenia zagrażające życiu lub zdarzenia śmiertelne.	stężenia soli w organizmie (małe stężenie magnezu, potasu lub wapnia we krwi), różne rodzaje chorób serca i stosowanie pewnych leków mogących powodować dalsze wydłużenie odstępu QTc. Należy zachować ostrożność stosując ondansetron w tych sytuacjach.
Ciężka reakcja skórna z powstawaniem pęcherzy i utratą warstw skóry (Toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka)	Toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka (TEN) jest rzadką chorobą skóry, stanowiącą niekiedy zagrożenie życia. Pęcherze mogą pokrywać większość ciała, a skóra może także łuszczyć się odsłaniając głębsze warstwy. Z powodu uszkodzenia skóry pacjent jest bardziej podatny na ciężkie zakażenia. Według doniesień, większość przypadków TEN wynika z reakcji na leki (Schwartz et al. 2013)	Pacjenci z TEN w wywiadzie muszą unikać leku, który wywołał TEN, a także leków chemicznie mu pokrewnych.

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>))
Ciężkie działania niepożądane dotyczące mięśni i mózgu z powodu zbyt dużej ilości serotoniny (zespół serotoninowy)	Zespół serotoninowy występuje podczas przyjmowania leków powodujących nagromadzenie się w organizmie serotoniny (substancji chemicznej) w dużym stężeniu. Zespół serotoninowy może wystąpić po zwiększeniu dawki takiego leku lub włączeniu nowego leku do schematu leczenia. Podobne przypadki były zgłaszane po doustnym przedawkowaniu ondansetronu u dzieci. Serotonina to substancja chemiczna produkowana przez organizm, niezbędna dla funkcjonowania komórek nerwowych i mózgu. Duże stężenie serotoniny może być przyczyną wystąpienia objawów od łagodnych (dreszcze i biegunka) do ciężkich (sztywność mięśni, gorączka i napady drgawkowe). Nieleczony ciężki zespół serotoninowy może być śmiertelny (Iqbal et al. 2012). Pacjenci powinni powiedzieć swojemu lekarzowi prowadzącemu, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach, które przyjmują obecnie, przyjmowali w ostatnim czasie lub planują przyjmować. Dotyczy to leków stosowanych w leczeniu depresji i (lub) lęku, w tym SSRI (selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny), takich jak fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, cytalopram, escitalopram lub SNRI (inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i

	noradrenaliny), takich jak wenlafaksyna lub duloksetyna.
Wady wrodzone lub inne działania niepożądane na dziecko, jeśli matka przyjmuje ondansetron w czasie ciąży (Działania niepożądane na dziecko po zastosowaniu leku w ciąży)	Kobiety w ciąży nie były włączone do badań z ondansetronem. Dlatego istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ondansetronu dla kobiet w ciąży i ich dzieci. Stosowanie ondansetronu w ciąży nie jest zalecane.
Duże stężenie ondansetronu we krwi i większe ryzyko działań niepożądanych u pacjentów z chorobami wątroby (Zmniejszony klirens i wydłużony okres półtrwania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby)	Ondansetron jest usuwany z organizmu przez wątrobę. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, stężenie ondansetronu we krwi może nadmiernie wzrosnąć i zwiększyć ryzyko działań niepożądanych. Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego.
Zwolnienie lub zatrzymanie pracy jelit u pacjentów, których jelita pracują wolno (Podostra niedrożność jelit u pacjentów z zaburzeniami perystaltyki układu pokarmowego)	Ondansetron może spowalniać pasaż pokarmu przez jelita. Pacjenci z wolną pracą jelit lub pacjenci z zaparciem powinni powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu; mogą oni wymagać obserwacji podczas stosowania ondansetronu.
Działania niepożądane na dzieci karmione piersią, jeśli matka przyjmuje ondansetron (Zdarzenia niepożądane u dzieci karmionych piersią z powodu stosowania ondansetronu podczas laktacji)	Nie wiadomo, czy ondansetron przenika do mleka kobiet karmiących. Jeśli ondansetron będzie obecny w mleku matki, może wywołać działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy należy dalej stosować ondansetron podczas karmienia piersią.

Brakujące informacje (*Missing information*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Działania niepożądane na matkę, jeśli przyjmuje ona ondansetron podczas ciąży (Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży)	Kobiety w ciąży nie były włączone do badań z ondansetronem. Dlatego istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ondansetronu dla kobiet w ciąży. Stosowanie ondansetronu w ciąży nie jest zalecane.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie leki posiadają Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, pielęgniarkom i innym osobom z fachowego personelu medycznego szczegółowych informacji o tym jak stosować dany lek, ryzyko z nim związane i zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka. Skrócona wersja tych informacji napisana przystępnym językiem jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach to rutynowe środki minimalizujące ryzyko.

Ten lek nie posiada dodatkowych środków minimalizujących ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Brak planowanych badań.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Wersja dokumentu (<i>Version</i>)	Data (<i>Date</i>)	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa (<i>Safety Concerns</i>)	Komentarze (<i>Comment</i>)
5.1	18 marca 2016 r.	Brak nowych obaw związanych z bezpieczeństwem w tej wersji.	Już istniejące, potencjalne ryzyko zespołu serotoninowego zostało teraz opisane z uwzględnieniem zespołu serotoninowego po doustnym przedawkowaniu ondansetronu u dzieci i młodzieży.
5	11 czerwca 2015 r.	Dodanie potencjalnego ryzyka: Zmniejszony klirens i wydłużony okres półtrwania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Podostra niedrożność jelit u pacjentów z zaburzeniami perystaltyki układu pokarmowego; Zdarzenia niepożądane u dzieci karmionych piersią z powodu stosowania ondansetronu podczas laktacji. Dodanie brakującej informacji: Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży.	Wprowadzenie zmian w odpowiedzi na uwagi organów regulacyjnych Słowenii.
4	27 kwietnia 2015 r.	Dodanie zidentyfikowanego ryzyka: Głęboka hipotensja i utrata przytomności, gdy lek jest podawany z chlorowodorkiem apomorfiny; Nadwrażliwość; Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Dodanie potencjalnego ryzyka: Zespół serotoninowy; Działania niepożądane na dziecko po zastosowaniu leku w ciąży Dodanie brakującej informacji: Stosowanie podczas karmienia piersią	Przygotowanie pełnego RMP w odpowiedzi na prośbę ze Słowenii
3	14 maja 2013 r.	Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>	Weryfikacja wersji 2 w odpowiedzi na uwagi od MHRA
2	29 kwietnia 2013 r.	Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>	Weryfikacja wersji 1 w odpowiedzi na Raport Oceniający RMP
1	18 lutego 2013 r.	Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>	Pierwszy RMP był RMP ukierunkowanym, z jednym zidentyfikowanym ryzykiem