

## Valmisteyhteenveto

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Accord 2 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä, liuosta sisältää 2 mg ondansetronia (ondansetronihydroklorididihydraattina)

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 4 mg ondansetronia (ondansetronihydroklorididihydraattina)

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 8 mg ondansetronia (ondansetronihydroklorididihydraattina)

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml injektio-/infuusionestettä, liuosta sisältää 3,62 mg natriumia natriumsitraattina, natriumkloridina ja natriumhydroksina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aikuiset:

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon, sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisyyn ja hoitoon.

##### Lapset:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon vähintään 6 kuukauden ikäisillä lapsilla.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon vähintään 1 kuukauden ikäisillä lapsilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### **Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu**

##### Aikuiset:

Syövän hoidon aiheuttama emeettinen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaan. Ondansetronin antotapa ja annos, joka vaihtelee 8 mg:sta 32 mg:aan, valitaan alla olevien ohjeiden mukaisesti.

*Emeettinen solunsalpaaja- ja sädehoito:*

Ondansetroni voidaan antaa rektaalisesti, oraalisesti (tabletteina tai siirappina) laskimoon tai lihakseen.

Useimmille emeettistä solunsalpaaja- tai sädehoitoa saaville potilaille tulee antaa 8 mg ondansetronia hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia) tai injektiona lihakseen välittömästi ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen 8 mg suun kautta 12 tunnin välein.

Myöhään alkavan tai pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronin antamista suun kautta tai rektaalisesti tulee jatkaa vielä korkeintaan viiden vuorokauden ajan hoitokuurin lopettamisesta.

*Voimakkaasti emeettinen kemoterapia:* Potilaille, jotka saavat voimakkaasti emeettistä kemoterapiaa, esim. sisplatiinia suurina annoksina, ondansetronia voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti, laskimoon tai lihakseen. Ondansetronin teho on osoitettu samanarvoiseksi seuraavilla annosteluilla solunsalpaajahoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana:

- Kerta-annoksena 8 mg hitaana laskimonsisäisenä injektiona (vähintään 30 sekuntia) tai lihaksensisäisenä injektiona välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.
- 8 mg hitaana laskimonsisäisenä injektiona (vähintään 30 sekuntia) tai lihaksensisäisenä 8 mg:n annoksena 2-4 tunnin välein tai jatkuvana infuusiona 1 mg/h korkeintaan 24 tunnin ajan.
- 16 mg:n suurin aloitusannos laimennettuna 50-100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (ks. kohta 6.6.) vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona välittömästi ennen solunsalpaushoitoa. Aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon (vähintään 30 sekuntia) tai lihakseen neljän tunnin välein.
- Yli 16 mg:n kerta-annoksia ei saa antaa annoksesta riippuvan QT-ajan pidentymisen riskin lisääntymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annostelun valinta tulee tehdä emeettisen altistuksen vaikeusasteen perusteella.

Ondansetronin tehoa voimakkaasti emeettisessä solunsalpaajahoidossa voidaan parantaa antamalla 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Pitkittyneen tai myöhään alkavan oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronin antamista suun kautta tai rektaalisesti tulee jatkaa vielä korkeintaan viiden vuorokauden ajan hoitokuurin jälkeen.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV) vähintään 6 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) hoitamiseen tarvittava annos voidaan laskea kehon pinta-alan (BSA) tai painon mukaan - ks. alla. Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ondansetronia annettiin infuusiona laskimoon laimennettuna 25-50 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen ja annettuna vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Painon mukaan laskettava annostus aikaansaa suurempia kokonaisvuorokausiannoksia verrattuna kehon pinta-alan mukaan laskettuihin – ks. kohdat 4.4 ja 5.1

Ondansetronihydrokloridi on laimennettava 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai muulla yhteensopivalla infuusionesteellä (ks. kohta 6.6) ja annettava vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista saatavia tietoja ei ole saatavilla Ondansetroni-injektionesteen käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman myöhemmin esiintyvän tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) ehkäisemiseksi. Kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista saatavia tietoja ei ole saatavilla Ondansetroni-injektionesteen käytöstä sädehoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun lapsilla.

Annostus kehon pinta-alan mukaan:

Ondansetroni tulee annostella välittömästi ennen solunsalpaajahoidon 5 mg/m<sup>2</sup> :n laskimonsisäisenä kerta-annoksena. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa vielä korkeintaan 5 vuorokauden ajan (Taulukko 1).

Kokonaisvuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan (BSA) perustuva annostus solunsalpaajahoidossa - vähintään 6 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

Kehon pinta-alan (BSA) mukainen annostus	Päivä 1 <sup>a,b</sup>	Päivät 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. sekä 2 mg siirappia 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappia 12 tunnin välein
≥ 0,6 m <sup>2</sup> - ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. sekä 4 mg siirappia 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. sekä 8 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin kuluttua	8 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

<sup>a</sup> Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup> Kokonaisvuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Huomaa: Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

Annostus painon mukaan:

Painon mukaan laskettuna kokonaisvuorokausiannos on korkeampi kuin kehon pinta-alan (BSA) mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ondansetroni tulee antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa olla 8 mg:aa suurempi.

Kaksi lisäännosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tuntia sen jälkeen ja sitä voidaan jatkaa korkeintaan 5 vuorokauden ajan (Taulukko 2).

Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 2: Painoon perustuva annostelu solunsalpaajahoidossa - vähintään 6 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

Paino	Päivä 1 <sup>(a,b)</sup>	Päivät 2-6 <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	Korkeintaan kolme 0,15 mg/kg:n annosta i.v. neljän tunnin välein.	2 mg siirappia 12 tunnin välein
> 10 kg	Korkeintaan kolme 0,15 mg/kg:n annosta i.v. neljän tunnin välein.	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

<sup>a</sup> Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup> Kokonaisvuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Huomaa: Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

#### *Iäkkäät:*

65-74-vuotiaiden potilaiden hoidossa voidaan noudattaa aikuisten annosteluohjelmaa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50-100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona.

Vähintään 75-vuotiaille potilaille laskimoon annettava ondansetronin aloitusannos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50-100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona.

Aloitusannoksen 8 mg jälkeen voi antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon. Nämä annetaan 15 minuutin kestoisina infuusiona, ja infuusioiden välillä on oltava vähintään 4 tuntia (ks. kohta 5 2).

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja sen vuoksi suositellaan ondansetronin antamista parenteraalisesti tai suun kautta.

#### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sparteiinin ja debrisokiinin hitaiksi metaboloijiksi luokitelluilla potilailla. Tämän takia ondansetronin pitoisuudet näillä potilailla eivät eroa muista potilaista toistuvan annostuksen aikana. Vuorokausiannoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu (PONV):

#### *Aikuiset:*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy. Ondansetronia voidaan antaa suun kautta tai injektiona laskimoon tai lihakseen.

Ondansetroni voidaan antaa 4 mg:n kerta-annos injektiona lihakseen tai hitaana laskimonsisäisenä injektiona anestesian induktion yhteydessä.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito: Hoitoon suositellaan 4 mg:n kerta-annos injektiona lihakseen tai hitaana laskimonsisäisenä injektiona.

#### **Pediatriiset potilaat:**

#### **Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) hoitoon vähintään 1 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla.**

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsipotilailla, jotka on leikattu yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon (ei alle 30 sekunnin pituisena) 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena joko ennen anestesian induktiota, sen aikana tai sen jälkeen. Maksimiannos on 4 mg.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsipotilailla, jotka on leikattu yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon (ei alle 30 sekunnin pituisena) 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena. Maksimiannos on 4 mg.

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) hoidossa alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

*Iäkkäät:* Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa vanhuksilla ovat vähäiset, mutta solunsalpaajahoitoa saavat yli 65-vuotiaat potilaat sietävät ondansetronia hyvin.

*Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:* Päivittäistä annostusta, annosväliä tai antotapaa ei tarvitse muuttaa.

*Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pitkittynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla kokonaisvuorokausiannoksen ei tule ylittää 8 mg:aa ja sen vuoksi suositellaan annostelua parenteraalisesti tai suun kautta..

Potilaat, joilla on hidaskiini-/debrisokiinimetabolia: Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin metabolia on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista näitä potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista, joten päivittäisen annoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

#### Antotapa

Injektiona laskimoon tai lihakseen tai laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon. Laimennusohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

Kun ondansetronia aiotaan määrätä ennaltaehkäisevästi solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaan viivästyneeseen pahoinvointiin ja oksenteluun aikuisilla, nuorilla tai lapsilla, on vallitsevaa käytäntöä ja asianmukaisia ohjeita noudatettava.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5) Yliherkkyys ondansetronille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yliherkkyysreaktioita on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyttä muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille.

Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja klinikkojen tulee kiinnittää erityistä huomiota niihin yliherkkyysreaktioiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiatapauksia ondansetronia käyttävillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika –oireyhtymä. Ondansetronia tulee antaa varoen potilaille, joilla esiintyy tai joille voi kehittyä QTc-ajan pidentymistä mukaan lukien potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia sekä potilaat, jotka käyttävät muita QT-ajan pidentymistä aiheuttavia tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkeaineita.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on hoidettava ennen ondansetronin käyttöä.

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia, joissa potilailla on esiintynyt serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston häiriöitä ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) ondansetronin ja muiden serotoninergisten lääkkeiden (mm. serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI)) samanaikaisen käytön jälkeen. Jos samanaikainen hoito ondansetronilla ja muilla serotoninergisillä lääkkeillä on kliinisesti aiheellista, potilaista on seurattava asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa, on subakuutin suolitukoksen merkkejä osoittavia potilaita tarkkailtava ondansetronin annon jälkeen.

Potilailla, joille tehdään risaleikkaus, pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisy ondansetronilla saattaa peittää piilevän verenvuodon. Siksi potilaita on seurattava tarkoin ondansetronin annon jälkeen.

Ondansetroni injektio sisältää 2,5 mmol (tai 57,9 mg) natriumia päivittäistä 32 mg:n maksimiannosta kohden. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat natriumniukkaa ruokavaliota.

#### Pediatriset potilaat:

Ondansetronia yhdessä maksalle toksisten solunsalpaajien kanssa saavaa pediatria potilaita tulee tarkkailla huolellisesti maksan vajaatoiminnan varalta.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV):

Kun annos lasketaan mg/kg:n mukaan ja annostus on kolme annosta neljän tunnin välein, kokonaisvuorokausiannos on suurempi kuin jos annetaan yksi 5 mg/m<sup>2</sup> :n kerta-annos ja sen jälkeen yksi annos suun kautta. Näiden kahden eri annostelutavan välistä tehoa ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimusten välinen vertailu osoittaa molempien annostelutapojen samanlaisen tehon (ks. kohta 5.1).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni aiheuttaisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Erityisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450 entsyymien välityksellä: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Johtuen monien metabolisten entsyymien kyvystä metaboloida ondansetronia entsyymi-inhibiitio tai yhden entsyymin heikentynyt aktiviteetti (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä. Tämän seurauksena ondansetronin kokonaispuhdistuma ei merkittävästi muutu eikä annoksen muutos ole tarpeen.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa ja / tai aiheuttavat poikkeamia elektrolyyttitasapainossa (katso kohta 4.4).

Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa saattaa pidentää QT-aikaa entisestään. Ondansetronin samanaikainen käyttö sydäntoksisten lääkkeiden kanssa (esim. antrasykliinit kuten doksorubisiini, daunorubisiini tai trastutsumabi), antibiootit (kuten erytromysiini) tai sienilääkkeiden (kuten ketokonatsoli), rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni) ja beetasalpaajat (kuten atenololi tai timololi) saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

#### ***Serotonergiset lääkkeet (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)***

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia, joissa potilailla on esiintynyt serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston häiriöitä ja neuromuskulaarisia

poikkeavuuksia) ondansetronin ja muiden serotoninergisten lääkkeiden (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4)

*Apomorfiini:* Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikea-asteista hypotensiota ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

*Fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini:* Potilailla, joita on hoidettu potenteilla CYP3A4 -indusioijilla (esim. fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini), on ondansetronin puhdistuma oraaliosuudessa annostuksessa lisääntynyt ja ondansetronin pitoisuus veressä laskenut.

*Tramadoli:*

Suppeat tutkimukset ovat osoittaneet, että ondansetroni voi heikentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### **Naiset, jotka voivat saada lapsia**

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä

##### **Raskaus**

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1.03-1.48)).

Saatavilla olevat sydämen epämuodostumia koskevat epidemiologiset tutkimukset osoittavat keskenään ristiriitaisia tuloksia.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia. Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

##### **Imetys**

Kokeet osoittavat, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä maitoon. Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

##### **Hedelmällisyys**

Ondansetronin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Psykomotorisessa testauksessa ondansetroni ei heikennä suoritusta eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Hyvin yleisiä, yleisiä ja melko harvinaisia tapahtumia koskevat tiedot on saatu pääasiassa kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheys plaseboryhmässä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset

tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Seuraavat esiintymistiheydet on arvioitu ondansetronin suositelluilla vakioannoksilla. Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

#### *Immuunijärjestelmä*

Harvinainen: Välittömät yliherkkyysoireet, joskus vakavat, mukaan lukien anafylaksi.

#### *Hermosto*

Hyvin yleinen: Päänsärky.

Melko harvinainen: Kouristukset, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaalireaktiot, esim. dystoniset reaktiot, okulogyryrinen kriisi ja dyskinesia)<sup>(1)</sup>

Harvinainen: Huimaus nopean i.v.-annon yhteydessä.

#### *Silmät*

Harvinainen: Ohimeneviä näköhäiriöitä (esim. näön hämärtyminen) pääasiassa i.v. -annon aikana.

Hyvin harvinainen: Ohimenevä sokeus pääasiallisesti laskimonsisäisen annostelun aikana<sup>(2)</sup>.

#### *Sydän*

Harvinainen: QTc-ajan pidentymistä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa)

Melko harvinainen: Rytmihäiriöt, rintakipu, johon voi liittyä ST-välin laskua, bradykardia

#### *Verisuonisto*

Yleinen: Lämmön tunne tai punoitus.

Melko harvinainen: Hypotensio.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Melko harvinainen: Hikka.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Yleinen: Ummetus.

#### *Maksa ja sappi*

Melko harvinainen: Oireetonta maksa-arvojen nousua on todettu maksan toimintakokeissa<sup>(3)</sup>.

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleinen: Paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot.

1. Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.
2. Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.
3. Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuslääkärille, Fimealle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet ja merkit

Ondansetronin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Useimmiten oireet olivat samankaltaisia kuin ne, joita oli jo raportoitu suositusannoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Raportoituja oireita olivat näköhäiriöt, vakava ummetus, hypotensio ja vasovagaalikohtaus, johon liittyi toisen asteen AV-katkos.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti. EKG-seuranta suositellaan yliannostustapauksissa.

Nuorilla lapsilla on raportoitu suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen tapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

### Pediatriset potilaat

12 kk:n – 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatrisia potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

### Hoito

Ondansetronille ei ole mitään erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi kaikissa tapauksissa, joissa epäillään ondansetronin yliannostusta, potilaille tulisi antaa sopivaa oireenmukaista tukihoidoa.

Jatkohoito sovitetaan klinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan.

Ondansetronin yliannostuksen hoitoon ei suositella ipekakuanaa, koska vastetta ei todennäköisesti saavuteta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen vuoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oksennus- ja pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit, ATC-koodi: A04AA01

### Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja erittäin selektiivinen 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisti.

Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa. Kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT:n vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-HT:n vapautumista area postremaassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla, ja tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Ondansetronin vaikutus solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa perustuu todennäköisesti 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston neuroneissa.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun vaikutusmekanismeja ei tunneta, mutta niillä saattaa olla yhteisiä ratoja solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuutta.

Ondansetronin roolia opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole selvitetty.

#### QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa (vaikuttavana vertailuvalmisteena moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetroniannokset olivat 8 mg ja 32 mg, jotka annettiin 15 minuuttia kestäväenä laskimoinfusiona. Suurimmalla käytetyllä annoksella, 32 mg:lla, suurin keskimääräinen QTcF-ajan muutos verrattuna lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 ms (90 %:n luottamusvälin yläraja 21,5 ms). Pienimmällä käytetyllä annoksella, 8 mg:lla, suurin keskimääräinen QTcF-ajan muutos verrattuna lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 5,8 ms (90 %:n luottamusvälin yläraja 7,8 ms). Tässä tutkimuksessa ei mitattu yli 480 ms:n QTcF-aikoja eikä yli 60 ms:n QTcF-ajan pidentymistä. EKG:ssä ei havaittu merkitseviä PR- tai QRS-väljen muutoksia.

#### Pediatrinen väestö:

##### *Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV)*

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman oksentelun ja pahoinvoinnin hallinnassa arvioitiin kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1 - 18 vuotta (S3AB3006). Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m<sup>2</sup> laskimoon + 4 mg suun kautta 8-12 tunnin kuluessa, tai ondansetronia 0,45 mg/kg laskimoon + lumelääke ja 8-12 tunnin kuluessa. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan. Oksentelu saatiin täysin hallintaan pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista (5 mg/m<sup>2</sup> laskimoon ja 4 mg ondansetronia suun kautta) ja 41 %:lla potilaista (0,45 mg/kg laskimoon ja lumelääke suun kautta). Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyydessä tai luonteessa ei ollut eroja kahden hoitoryhmän välillä.

Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla iältään 1-17 vuotta oksentelu saatiin täysin hallintaan pahimpana kemoterapiapäivänä 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimonsisäisesti 5 mg/m<sup>2</sup> yhdessä suun kautta annettavan 2-4 mg:n deksametasoniannoksen kanssa ja 71 %:lla potilaista kun ondansetronia annosteltiin siirappina 8 mg sekä 2-4 mg deksametasonia suun kautta kemoterapiapäivinä. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kaksi kertaa vuorokaudessa kahden vuorokauden ajan. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyydessä tai luonteessa ei ollut eroja kahden hoitoryhmän välillä.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6-48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, annettuna 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ja sen jälkeen 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin täysin hallintaan 56 %:lla potilaista. Toisessa avoimessa ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A239) tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen (4 mg < 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg ≥ 12-vuotiaille lapsille) tehoa (lapsia kaikkiaan n = 28). Oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 42 %:lla potilaista.

##### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy (PONV)*

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 670 lapsella iältään 1-24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elektiiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa ja heillä oli ASA-status ≤ III.

Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, joille tuli ainakin yksin pahoinvointikohtaus 24 tunnin seuranta-ajan (ITT) kuluessa, oli suurempi lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %  $p < 0,0001$ ).

Neljä kaksoissokkoutettua lumekontrolloitua tutkimusta on suoritettu käsittäen 1 469 yleisanestesiassa olevaa (2-12-vuotiasta) mies- ja naispotilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko ondansetronin laskimonsisäisiä kerta-annoksia (0,1 mg/kg pediatrialle potilaille, joiden paino oli korkeintaan 40 kg, 4 mg pediatrialle potilaille, joiden paino oli vähintään 40 kg; potilaiden lukumäärä = 735) tai lumetta (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääkettä annettiin vähintään 30 sekunnin ajan, välittömästi ennen anestesian induktiota tai sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin lume pahoinvoinnin ja oksentelun estossa. Yhteenvedo näistä tutkimuksista on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito pediatrialla potilailla - hoitovaste 24 tunnin kuluessa

Tutkimus	Päätetapahtuma	Ondansetroni %	Lume %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	$\leq 0.001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0.001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0.001$
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0.004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0.004

CR = ei oksentelukohtauksia, lisälääkitystä tai lääkityksen lopettamista

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta ja sillä on ensikierron metabolia. Huippupitoisuudet plasmassa (n. 30 ng/ml) saavutetaan n. 1,5 tuntia 8 mg:n annoksen jälkeen. Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistuminen kasvaa annoksen myötä enemmän kuin suhteellisesti, mikä saattaa näkyä hieman alentuneena ensikierron metaboliina suuremmilla oraalilla annoksilla. Oraalisen annostelun jälkeen ruoka lisää hieman hyötyosuutta, mutta antasidit eivät vaikuta siihen.

Annettaessa ondansetronia peräpuikkona ondansetronin pitoisuudet plasmassa ovat havaittavissa 15-60 minuuttia annon jälkeen. Pitoisuudet kohoavat lineaarisesti, kunnes saavutetaan huippupitoisuudet 20-30 ng/ml, yleensä 6 tuntia annon jälkeen. Pitoisuudet plasmassa laskevat sen jälkeen, mutta hitaammin kuin mitä on havaittu oraalisen annon jälkeen

Tutkimukset iäkkäillä terveillä vapaaehtoisilla ovat osoittaneet lievää, mutta kliinisesti merkityksetöntä, iästä riippuvaa nousua sekä oraalissa biologisessa hyötyosuudessa (65 %) että puoliintumisajassa (5 tuntia).

Laskimonsisäisenä infuusiona annettuna ondansetronin (4 mg) huippupitoisuudet plasmassa (n. 65 ng/ml) saavutetaan viiden minuutin annon jälkeen. Lihakseen annetun ondansetronin huippupitoisuudet plasmassa (n. 25 ng/ml) saavutetaan 10 minuutin kuluttua injektion antamisesta.

### Jakautuminen

Ondansetronin jakautuminen sekä suun kautta että lihakseen tai suoneen tapahtuneen annostelun jälkeen on samanlaista. Terminaalinen puoliintumisaika on n. 3 tuntia ja vakaan tilan jakautumistilavuus n. 140 l. Sekä lihakseen että laskimoon annon jälkeen saavutetaan ekvivalentit ondansetronin systeemiset altistukset.

Ondansetroni ei sitoudu voimakkaasti proteiineihin (70–76 %).

Ondansetronin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 % eikä sukupuolella ole vaikutusta siihen.

#### Biotransformaatio

Ondansetroni poistuu verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa usean entsyymattisen reitin kautta. CYP2D6-entsyymin (debrisokiinipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

#### Eliminaatio

Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät muuttumattomina toistuvassa annossa. Annettaessa ondansetronia peräpuikkoina, eliminaation puoliintumisaika määräytyy ondansetronin imeytymisnopeuden mukaan eikä systeemisen puhdistuman mukaan ja on noin 6 tuntia. Naisilla on todettu kliinisesti merkityksetön, lievästi pitempi puoliintumisaika kuin miehillä.

#### Erietyiset potilasryhmät

##### Sukupuoli

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmassa määrin naisilla. Naisilla kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät (painoon suhteutettuna).

##### Lapset ja nuoret (iältään 1 kk – 17 vuotta)

Lapsipotilailla iältään 1–4 kuukautta (n=19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kuukauden ikäisillä lapsilla (n=22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. Puoliintumisaika ikäryhmässä 1–4 kk oli keskimäärin 6,7 tuntia verrattuna 2,9 tuntiin ikäryhmissä 5–24 kk ja 3–12 vuotta. Farmakokineettisten parametrien erot ikäryhmässä 1–4 kk voidaan osittain selittää vastasyntyneiden ja pikkulasten suuremmalla kehon prosentuaalisella vesimäärällä ja ondansetronin tapaisen vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

Tutkimuksessa, jossa oli 3–12-vuotiaita yleisanestesiassa leikattuja potilaita, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten arvoihin. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painon mukainen annostus korvaa iästä johtuvat muutokset ja normalisoi systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 428 potilaalle (syöpä- ja leikkauspotilaita ja terveitä vapaaehtoisia) iältään 1 kk – 44 vuotta ondansetronin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Tämän annostuksen perusteella ondansetronilla saavutettu systeeminen altistuminen (AUC) suun kautta tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla saavutettuun, lukuun ottamatta 1–4 kk:n ikäisiä pikkulapsia. Määrä riippui iästä ja se oli pienempi aikuisilla kuin pikkulapsilla ja lapsilla. Puhdistuma oli riippuvainen painosta, mutta ei iästä, lukuun ottamatta 1–4 kk:n ikäisiä pikkulapsia. On vaikea tehdä johtopäätöstä siitä, liittyikö 1–4 kk:n ikäisiin pikkulapsiin ylimääräistä puhdistuman vähenemistä vai oliko epäjohtonmukainen vaihtelu tässä ikäryhmässä tutkittujen potilaiden vähäisen lukumäärän ansiota. Koska alle 6 kk:n ikäiset potilaat saavat vain

yhden annoksen postoperatiiviseen pahoinvointiin ja oksenteluun, vähentynyt puhdistuma ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevä.

### *Iäkkäät*

Varhaiset vaiheen 1 tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä osoittivat, että iän myötä ondansetronin puhdistuma pienenee hieman ja puoliintumisaika pitenee. Vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kuitenkin suurta, jolloin nuorten (< 65-vuotiaat) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) henkilöiden farmakokineettisten parametrien arvot olivat merkittävin osin samaa luokkaa. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua, nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei kokonaisuudessaan todettu sellaisia eroja, joiden perusteella iäkkäille olisi suositeltava erilaista annostusta.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi ≥ 75-vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on erityiset annostusohjeet koskien ondansetronin laskimonsisäistä annostelua. (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin puhdistuma 15-60 ml/min) on sekä systeeminen puhdistuma että jakautumisvolyymi pienentynyt laskimoon annostellun ondansetronin jälkeen, joka aiheuttaa vähäistä mutta kliinisesti merkityksetöntä eliminaation puoliintumisajan lisääntymistä (5,4 h). Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, säännöllistä hemodialyysia tarvitsevilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (tutkittiin dialyysien välillä) osoitettiin ondansetronin farmakokinetiikan olevan pääasiallisesti muuttumattoman laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Oraalisen, laskimoon tai lihakseen tapahtuneen annon jälkeen potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisaikat pidentyneet (15–32 tuntia) ja oraalinen hyötyosuus on lähes 100 % heikentyneen presysteemisen aineenvaihdunnan johdosta.

Ondansetronin farmkokinetiikkaa peräpuikon annon jälkeen ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista kokeista saatu prekliininen data ei antanut viitteitä erityisestä vaarasta ihmisille, toistuvan annostelun toksisuuden, genotoksisuuden tai karsinogeenisen potentiaalin osalta.

Ondansetroni ja sen metaboliitit akkumuloituivat rotan maitoon, maito/plasma suhteen ollessa 5.2.

Kloonatuilla humaaneilla sydämen ionikanavilla tehdyssä kokeessa osoitettiin, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla HERG kaliumkanavat.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraatti

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Väkevä suolahappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6. mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

Avaamattomana  
3 vuotta

### Injektioneste

Lääkevalmiste tulee ensimmäisen avaamisen jälkeen käyttää välittömästi.

### Infuusioneste

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu 7 vuorokauden ajan 25 °C lämpötilassa ja 2–8 °C lämpötilassa käyttämällä kohdassa 6.6. mainittuja liuoksia.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8°C:ssa, mikäli laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I kirkkaita lasiampulleja/ ruskeita lasiampulleja  
2 ml:

Pakkauskoot: 10 ampullia sisältävä rasia.  
5 ampullia sisältävä rasia.

4 ml:

Pakkauskoot: 10 ampullia sisältävä rasia.  
5 ampullia sisältävä rasia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Liuosta ei saa steriloida autoklaavissa.

Ondansetroni-injektionesteen saa sekoittaa vain suositeltuihin infuusionesteisiin:

Natriumkloridi 0,9 % (w/v)  
Glukoosi (=dekstroosi) 5 % (w/v)  
Mannitoli 10 % (w/v)  
Ringer-infuusio

Kaliumkloridi 0,3 %/natriumkloridi 0,9 % (w/v)  
Kaliumkloridi 0,3 % ja glukoosi 5 % (w/v)

Ondansetroni-injektionesteen säilyvyys laimentamisen jälkeen suositeltujen infuusionesteiden kanssa on osoitettu pitoisuuksilla 0,016 mg/ml ja 0,64 mg/ml.

Yhteensopivuustutkimukset on tehty käyttämällä polyvinyylikloridi-infuusiopusseja ja polyvinyylikloridista valmistettuja annosteluvälineitä, polyetyleenistä valmistettuja infuusiopusseja, tyyppin I lasista valmistettuja pulloja ja polypropyleenistä valmistettuja ruiskuja. Ondansetroni-injektionesteen laimennosten seuraavien infuusionesteiden kanssa on osoitettu säilyvän käyttämällä polyvinyylikloridi-infuusiopusseja ja polyvinyylikloridista valmistettuja annosteluvälineitä, polyetyleenistä valmistettuja infuusiopusseja, tyyppin I lasista valmistettuja pulloja ja polypropyleenistä valmistettuja ruiskuja: mannitoli 10 %, Ringerin injektio, kaliumkloridi 0,3 % ja natriumkloridi 0,9 %, kaliumkloridi 0,3 % ja dekstroosi 5 %, natriumkloridi 0,9 % ja glukoosi 5 %.

*Yhteensopivuus muiden lääkkeiden kanssa:* Ondansetroni-injektioneste voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona käyttämällä natriumkloridi 0,9 % ja dekstroosi 5 % -injektioita annoksella 1 mg/tunti, esim. infuusiopussista tai ruiskupumpusta. Seuraavia lääkkeitä voidaan antaa käyttämällä Ondansetroni-injektionesteen siirtolaitteen Y-kohtaa ondansetronipitoisuuksien ollessa 16–160 mikrogrammaa/ml (esim. 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml);

*Sisplatiini:* Suurin pitoisuus 0,48 mg/ml (esim. 240 mg 500 ml:ssa) annosteltuna 1–8 tunnin kuluessa.

*Karboplatiini:* 0,18 mg/ml – 9,9 mg/ml:n pitoisuudet (esim. 90 mg 500 ml:ssa – 990 mg 100 ml:ssa) annosteltuna 10 minuutin – 1 tunnin kuluessa.

*Etoposidi:* 0,14 mg/ml – 0,25 mg/ml:n pitoisuudet (esim. 72 mg 500 ml:ssa – 250 mg 1 litrassa), annosteltuna 30 minuutin – 1 tunnin kuluessa.

*Keftatsidiimi:* 250 mg - 2000 mg:n annokset sekoitetaan injektioesteisiin käytettävään veteen valmistajan suositusten mukaisesti (esim. 2,5 ml 250 mg:aa keftatsidiimia ja 10 ml/2 grammaa keftatsidiimia) ja annetaan noin viiden minuutin kestoisena laskimonsisäisenä bolusinjektiona.

*Syklofosfamidi:* 100 mg – 1 gramman annokset sekoitetaan injektioesteisiin käytettävään veteen, 5 ml/100 mg syklofosfamidia valmistajan suositusten mukaisesti ja annetaan laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin viiden minuutin kestoisena injektiona.

*Doksorubisiini:* 10–100 mg:n annokset sekoitetaan injektioesteisiin käytettävään veteen, 5 ml/10 mg doksorubisiinia valmistajan suositusten mukaisesti ja annetaan laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin viiden minuutin kestoisena injektiona.

*Deksametasoni:* 20 mg deksametoninatriumfosfaattia voidaan annostella hitaana laskimonsisäisenä 2–5 minuutin kestoisena injektiona siirtolaitteen Y-kohdan kautta jolloin annettava määrä on 8 tai 16 mg ondansetronia laimennettuna 50–100 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä noin 15 minuutin kuluessa. Deksametoninatriumfosfaatin ja ondansetronin välinen yhteensopivuus on osoitettu, joka tukee näiden lääkkeiden antoa samojen annosteluvälineiden kautta, jolloin aikaansaadut pitoisuudet ovat luokkaa deksametonin kohdalla 32 mikrogrammaa – 2,5 mg/ml ja ondansetronin kohdalla 8 mikrogrammaa – 0,75 mg/ml.

Liuos tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä (myös laimentamisen jälkeen). Vain kirkkaita liuoksia, joissa käytännöllisesti katsoen ei ole lainkaan hiukkasia, tulee käyttää.

Laimennetut liuokset on säilytettävä valolta suojattuna.

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23903

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.09.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.12.2019